

**LEBERSCHÄDEN BEI ALKOHOLINDUZIERTER
KALZIFIZIERENDER PANKREATITIS**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg**

**vorgelegt von
HELGA PIECHULEK
aus Tübingen**

1983

1983 #242



Aus der 2. Klinischen Abteilung an der
Stoffwechselklinik Bad Mergentheim der LVA Württemberg
(Chefarzt: Priv.-Dozent Dr. med. M. Mörl)

LEBERSCHÄDEN BEI ALKOHOLINDUZIERTER

KALZIFIZIERENDER PANKREATITIS

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
HELGA PIECHULEK
aus Tübingen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Priv.-Doz. Dr. M. Mörl
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Mai 1983

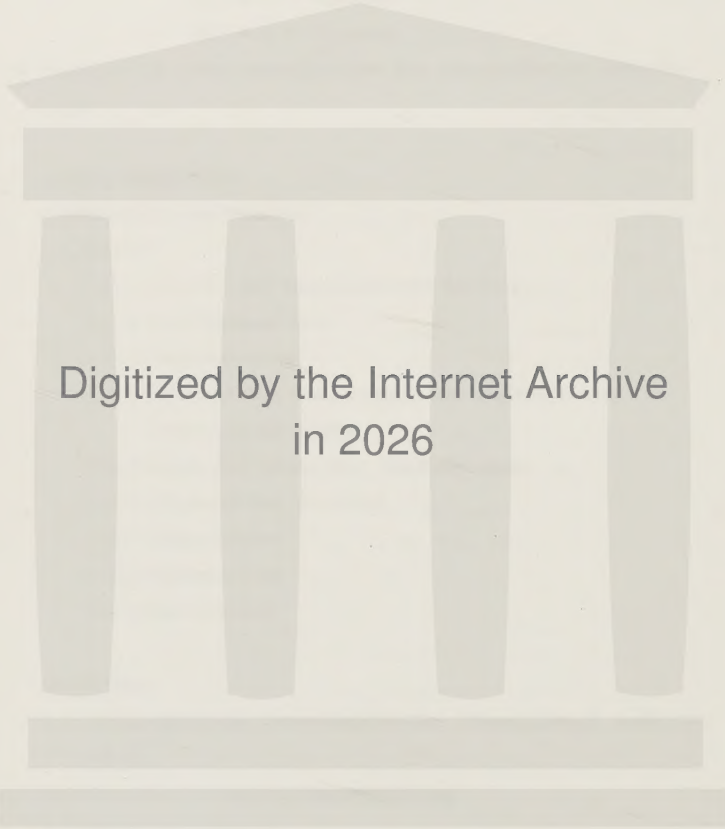
MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	THEORETISCHE EROERTERUNGEN	3
2.1	Epidemiologie des Alkoholismus	3
2.2	Alkoholische Getränke	4
2.3	Trinksitten	4
2.4	Alkoholmetabolisierung	7
2.5	Wirkungen von Alkohol auf den Leberstoffwechsel	9
2.6	Alkoholinduzierte Leberschäden	13
2.6.1	Epidemiologie	13
2.6.2	Pathogenese	13
2.6.3	Histologie	15
2.6.4	Klinik	17
2.6.4.1	Begünstigende Faktoren	17
2.6.4.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	17
2.6.4.3	Dosis-Wirkungs-Beziehung	17
2.6.4.4	Symptomatik	18
2.6.4.5	Diagnostik	19
2.6.4.6	Therapie und Prognose	20
2.7	Chronisch kalzifizierende Pankreatitis	22
2.7.1	Aetiologie und geographische Verteilung	22
2.7.2	Die hereditäre chronische Pankreatitis	22
2.7.3	Die juvenile tropische Pankreatitis	23
2.7.4	Die alkoholinduzierte Pankreatitis	25
2.7.4.1	Epidemiologie	25
2.7.4.2	Pathogenese	25
2.7.4.3	Histologie	26
2.7.4.4	Klinik	27
2.7.4.4.1	Begünstigende Faktoren	27
2.7.4.4.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	28

2.7.4.4.3	Menge und Dauer des Alkoholkonsums	28
2.7.4.4.4	Symptomatik	28
2.7.4.4.5	Diagnostik	30
2.7.4.4.6	Nebenerkrankungen	30
2.7.4.4.7	Therapie	31
2.7.4.4.8	Prognose	32
2.8	Inzidenz von Leberveränderungen bei alkoholischer Pankreatitis	33
3.	EIGENES KRANKENGUT	34
3.1	Material und Methode	34
3.2	Klinik	35
3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	35
3.2.2	Familienanamnese	37
3.2.3	Eigenanamnese	37
3.2.4	Lokalisation und Ausmass der Pankreas- und Leberveränderungen	42
3.2.5	Menge und Dauer des Alkoholkonsums	44
3.2.6	Alkoholische Getränke	48
3.2.7	Laborbefunde	53
3.2.8	Nebenbefunde	53
3.2.9	Operationen	54
4.	DISKUSSION	55
4.1	Schweregrad der Leberschäden bei alkoholischer Pankreatitis	55
4.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	55
4.3	Krankheitsverlauf	56
4.4	Menge und Dauer des Alkoholkonsums	57
4.5	Art der alkoholischen Getränke	57
4.6	Laborbefunde	57
4.7	Begleiterkrankungen	58

5.	ZUSAMMENFASSUNG	60
6.	LITERATURVERZEICHNIS	62



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

Alkoholismus ist eines der grossen Suchtprobleme unserer Zeit. Das Ausmass an gesundheitlichen Schäden und volkswirtschaftlichen Verlusten ist unübersehbar.

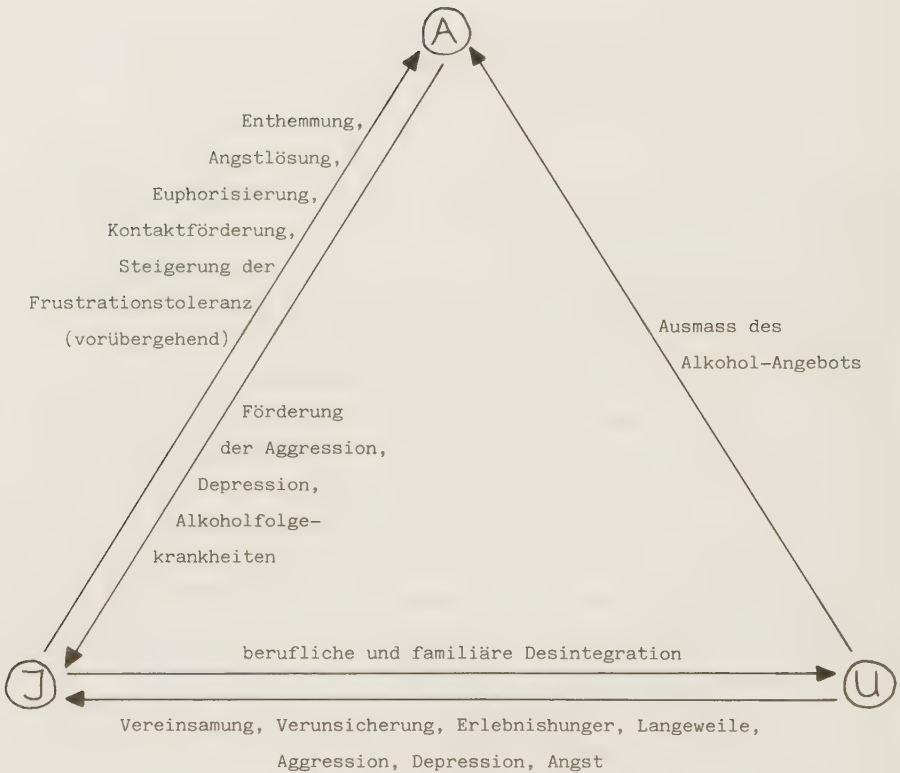
Zur Entstehung des Alkoholismus sind drei Faktorengruppen massgeblich (43) :

- 1) die spezifische, pharmakologische Wirkung von Alkohol als Droge, die zur Abhängigkeit führt,
- 2) die spezifischen Eigenschaften des konsumierenden Individuum,
- 3) die Besonderheiten des sozialen Umfeldes, wozu auch die Toleranz der Gesellschaft in bezug auf Alkohol zählt.

Die Einflüsse des Kulturkreises, der Epoche, der Familie und des Berufes, zusammengefasst als soziales Umfeld, können, insbesondere in den Industrienationen, bei bestimmten Individuen mit genetisch und erlebnisbedingt determinierten Eigenschaften zu psychischen Folgen führen, wie z. B. Vereinsamung, Hemmung, Verunsicherung, Erlebnishunger, Langeweile, Depressionen und vor allem Angst. Diese Menschen erwarten von der Droge Alkohol, deren Angebot vom Umfeld bestimmt wird, folgendes: Angstlösung, Förderung der Kontaktaufnahme, Verminderung der Hemmungen, Euphorisierung, Erhöhung der Frustrationstoleranz.

Uebermässiger Alkoholgenuss führt jedoch durch die Unterdrückung von Hemmungen zu Aggressionen, erneut zu Depressionen und Angst; ausserdem kommt es zu zusätzlichen psychischen und physischen Störungen (Alkoholfolgekrankheiten) und erheblichen sozialen Problemen. Diese können vorübergehend und bis zu einem gewissen Grad durch erneute Alkoholzufuhr verschleiert werden. Dadurch wird jedoch letztlich der circulus vitiosus, in dem sich der Alkoholkranke befindet, nur verstärkt.





A = Alkohol

I = Individuum

U = Soziales Umfeld

Abb.1: Modell für die Entstehung des Alkoholismus (43).

2. THEORETISCHE EROBERTERUNGEN

2.1 Epidemiologie des Alkoholismus

In den letzten Jahrzehnten hat der Alkoholkonsum nicht nur der westlichen und östlichen Industrienationen, sondern auch der sogenannten Entwicklungsländer, wie z.B. Argentinien, Chile und Uruguay, erschreckende Ausmasse angenommen.

Weltweit an der Spitze liegt Luxemburg mit einem Verbrauch von 18.4 l reinem Alkohol pro Jahr und Kopf der Bevölkerung, gefolgt von Frankreich (14.8l), Spanien (14.1 l) und Italien (13.0 l). Bereits an fünfter Stelle folgt die BRD, wo der Alkoholkonsum von 1950-1980 von 3.27 l auf 12.7 l angestiegen ist. Die DDR steht übrigens mit 9.7 l an dreizehnter, Polen und die USA stehen mit 8.7 l an zwanzigster Stelle (132).

2-3% der Gesamtbevölkerung der BRD, das sind 1.2-1.8 Millionen Menschen, sind alkoholkrank (135).

Zum ersten Mal Kontakt haben Jugendliche z.B. in Bayern bereits im Durchschnittsalter von 11.4 Jahren; 46% der 15-17jährigen und 56% der 18-20jährigen konsumieren regelmässig Alkohol. Der Konsum alkoholischer Getränke ist am höchsten im Alter von 30-39 Jahren.

Der Anteil an weiblichen Alkoholikern nimmt ständig zu; so betrug das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Alkoholikern 1979 "nur" noch 2.5:1 (135).

Bezogen auf den Beruf liegt die stärkste Gefährdung überraschenderweise bei den Selbständigen, den freiberuflich Tätigen und den an- und ungelehrten Arbeitern (135).

2.2 Alkoholische Getränke

Wein wird (nach der Menge reinen Alkohols berechnet) bevorzugt getrunken in: Frankreich, Spanien, Portugal, Italien und der Schweiz (112).

Bier wird bevorzugt getrunken in:

der BRD, Oesterreich, den Benelux-Staaten, England, Irland, den USA, Kanada, Mexiko, New Zealand, Dänemark, Finnland, Norwegen, wobei in den beiden letztgenannten Ländern Spirituosen fast ebenso häufig konsumiert werden (22, 112, 131).

Spirituosen werden bevorzugt getrunken in:

Schweden, der DDR, Polen, Thailand und Costa Rica (22, 112, 131).

Bisher konnte zwischen der Art des alkoholischen Getränkes und den alkoholinduzierten Pankreasschäden kein Zusammenhang festgestellt werden (112).

2.3 Trinksitten

Trinkgewohnheiten und die Einstellung der Bevölkerung zum Alkoholkonsum sind in den einzelnen Ländern unterschiedlich und in hohem Masse abhängig von den regionalen soziokulturellen Bedingungen.

Es werden drei "Kulturen" unterschieden (52):

- 1) die Permissivkulturen (z.B. Frankreich, Italien, die BRD), in denen Alkoholkonsum erlaubt ist.
- 2) die Ambivalenzkulturen (z.B. Skandinavien und die USA), in denen es einflussreiche abstinente Gruppen gibt, gleichzeitig aber in kleinem Kreise hochprozentige Alkoholika konsumiert werden.
- 3) die Abstinenzkulturen (z.B. Indien, Aegypten), in denen Alkohol aus religiösen Gründen abgelehnt wird.

Die Trinksitten einzelner Länder werden in den folgenden Abschnitten näher charakterisiert.

BRD:

Hierbei handelt es sich um eine Permissivkultur, die zunehmend auch zur Duldung exzessiven Trinkverhaltens neigt.

Es wird überwiegend zu Hause, weniger häufig in Gaststätten getrunken, meistens bei festlichen Anlässen, jedoch auch beim Fernsehen oder Essen.

Der Verbrauch des Bundesbürgers an alkoholischen Getränken besteht zu ca. 81% aus Bier, zu 15% aus Wein und zu knapp 4% aus Spirituosen. Allerdings nimmt der Verbrauch an Spirituosen ständig zu, während der Wein- und Bierkonsum leicht zurückgegangen ist (36).

Jahr	Bier	Wein	Branntwein	reiner Alkohol
1950	38.1 l	5.1 l	1.13 l	3.27 l
1960	95.6 l	16.0 l	1.93 l	7.79 l
1970	141.1 l	19.5 l	3.00 l	11.38 l
1976	150.9 l	26.4 l	2.80 l	12.34 l
1980	145.7 l	26.6 l	3.10 l	12.70 l

Tab.1: Alkoholkonsum pro Jahr und Kopf der Bevölkerung in der BRD (36)

Frankreich:

Ausgiebiger Alkoholkonsum ist Bestandteil der Lebenssitten und Ernährungsgewohnheiten (Permissivkultur mit Duldung exzessiven Trinkverhaltens).

Die traditionelle Trinkweise des reichlichen Weingenusses während der Mahlzeiten nimmt ab, während das "soziale" Trinken (auf Gesellschaften, Familienfeiern, Parties etc.) zunimmt.

Der Alkoholkonsum der Franzosen besteht zu 70% aus Wein, zu 12% aus Bier, zu 3% aus Cider, zu 7.5% aus Aperitifs und zu weiteren 7.5% aus Likören (131).

USA:

Die Vereinigten Staaten gehören zu den Ambivalenzkulturen. Hier stellt eine asketische Lebensweise den Hintergrund für exzessives Trinken dar, das unter Leistungsdruck zur Spannungslösung erfolgt. Meist werden hochprozentige Alkoholika zu Hause oder bei guten Freunden, weniger in der Öffentlichkeit, konsumiert. Dieses Trinkverhalten ist durch rasch eintretenden Kontrollverlust gekennzeichnet. Vorwiegend wird Alkohol aus persönlichen Gründen, z.B. zur Existenzbewältigung, getrunken (Konflikttrinker).

Der Alkoholkonsum des Amerikaners besteht zu 85% aus Bier, zu 7% aus Wein und zu 8% aus Spirituosen. Die Menge reinen Alkohols bestand 1980 zu 3.1 l aus Spirituosen, zu 4.3 l aus Bier und zu 1.3 l aus Wein, was deutlich die Bevorzugung der sog. "harten" Getränke zeigt (32,131).

Polen:

Alkoholkonsum gehört in diesem Land zum sozialen Verhalten (Permissivkultur) und findet daher hauptsächlich bei Festlichkeiten und unter Freunden statt, weniger zu Hause. Die Ermutigung, ja das Drängen zum Konsum von alkoholischen Getränken ist allgemein akzeptierter Brauch. Wodka ist relativ billig und wird daher häufig bevorzugt.

Insgesamt besteht der Alkoholkonsum der Polen zu 70% aus Bier, zu 18% aus Wein und zu 12% aus Schnaps (131).

Indien:

In dieser Abstinenzkultur beträgt der jährliche Verbrauch an reinem Alkohol pro Kopf der Bevölkerung nur ca. 0.6 l.

98.5% der Frauen und 41.6% der Männer sind völlig abstinent. Es wird hauptsächlich zu Hause, vor dem Abendessen, getrunken (131).

2.4 Alkoholmetabolisierung

Um die alkoholinduzierten Leberschäden erklären zu können, muss man sich zunächst mit dem Alkohol-Abbau und der Vielfältigkeit auseinandersetzen, mit der durch den Abbau dieser Noxe in den normalen Stoffwechsel der Leber eingegriffen wird.

Bei peroraler Aufnahme wird Aethylalkohol in Spuren in der Mundschleimhaut und im Oesophagus, zu 20-30% im Magen und zu 70-80% im oberen Dünndarm resorbiert. Im Dickdarm ist bereits kein Alkohol mehr nachweisbar (87).

Alkohol diffundiert in alle Gewebe und Flüssigkeiten des Körpers, z.B. auch in die Plazenta, Amnionflüssigkeit, Muttermilch, zerebrospinale und aszitische Flüssigkeit, Galle und Schweiß.

Nur etwa 2-15% des Aethanols werden über die Nieren, die Lunge, die Haut und die Tränendrüsen ausgeschieden; der weitaus grössere Teil gelangt über die vena portae in die Leber und wird dort metabolisiert (29).

Bisher sind drei Enzymsysteme bekannt, mit denen der Hepatozyt Aethylalkohol zu Azetaldehyd abbauen kann (29, 123).

1) die Alkoholdehydrogenase (ADH)

Sie ist im Zellplasma lokalisiert und benötigt als Kofaktor NAD^+ zu folgender Reaktion:



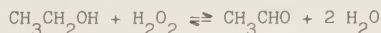
2) das mikrosomale alkoholoxydierende System (MEOS)

Es ist im glatten endoplasmatischen Retikulum lokalisiert und benötigt als Kofaktor reduziertes Nikotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat (NADPH) und molekularen Sauerstoff:



3) die Katalase

Sie ist in den Peroxisomen lokalisiert und benötigt als Kofaktor H_2O_2 :



Zu 1): Die ADH wird auch in der Magen- und Darmschleimhaut, in den Nieren und den Hoden gefunden. Allerdings erreicht ihre gesamte extrahepatische Aktivität weniger als 10% der in der Leber lokalisierten ADH-Aktivität (125). Sie setzt sich aus Fettsäuren, Steroiden und aus aliphatischen Alkoholen, welche durch Kohlenhydrate der Nahrung im Darm entstanden sind, zusammen. Es konnten bisher 7 ADH-Isoenzyme nachgewiesen werden.

Bis zu einem Alkoholspiegel von 0.5 pro mille wird der Abbau grösstenteils durch die ADH katalysiert, dann hat sie ihre Sättigung und maximale Abbaugeschwindigkeit erreicht, und das MEOS springt ein.

Zusätzlich findet sich beim Menschen eine weitere, atypische ADH, die aus drei Isoenzymen besteht und eine drei- bis fünffach höhere spezifische Aktivität besitzt. Ihre Häufigkeit variiert von ca. 20% bei Europäern bis zu 80-90% bei Japanern (29,123).

Zu 2): Das MEOS besteht aus Cytochrom P-450, NADPH-Cytochrom C Reduktase und Phospholipiden. Bei chronischem Alkoholkonsum kommt es nicht zu einer Aktivierung der ADH oder der Katalase, sondern zu einer Proliferation des endoplasmatischen Retikulum und damit zur Aktivitätszunahme des MEOS. Insgesamt metabolisiert das MEOS jedoch nur 10-20% des Aethanol.

Zu 3): Die Katalase ist ein tetrameres Enzym mit vier Hämgruppen und einem Molekulargewicht von 240 000. Sie spielt beim Alkoholabbau nur eine geringfügige Rolle.

Das durch Oxydation aus Äthylalkohol entstandene Acetaldehyd ist zehn- bis dreissigmal toxischer als der Ausgangsstoff. Es schädigt vor allem die Mitochondrien.

Durch zwei Gruppen von NAD-abhängigen Acetaldehyddehydrogenasen wird Acetaldehyd fast vollständig zu Acetat abgebaut. Eine Gruppe ist an die mitochondriale Matrix gebunden und wird durch Phosphationen stimuliert, die andere ist vorwiegend im Zytoplasma lokalisiert, kann durch Phosphationen nicht stimuliert werden und ist am Acetaldehyd-Abbau nur gering beteiligt.

Die Schädigung der Mitochondrien durch Acetaldehyd führt zu einer Aktivitätsverminderung der mitochondrialen Acetaldehyddehydrogenase, wodurch es zu einer Konzentrationszunahme von Acetaldehyd im Hepatozyten kommt und die Mitochondrien weiter geschädigt werden. Dieser circulus vitiosus führt zu manifesten Leberschäden durch chronischen Alkoholkonsum.

Das aus Acetaldehyd entstandene Acetat wird entweder zu Acetyl-Coenzym aufgebaut und in den Intermediärstoffwechsel eingeschleust oder durch extrahepatische Oxydation eliminiert (39).

2.5 Wirkungen von Alkohol auf den Leberstoffwechsel

Die Alkoholoxydation durch die ADH, welche bekanntlich NAD als Kofaktor benötigt, führt zu einer Wasserstoffübertragung auf NAD. Da die Hepatozyten die Menge der reduzierenden Äquivalente nicht mehr verbrauchen können, verschiebt sich im Laufe dieser Reaktion das Redoxpotential der Leber zur reduzierten Seite. Als Folge kommt es zu Störungen im Fett- und Kohlehydratstoffwechsel, sowie bei der Proteinsynthese (75,125).

a) Fettstoffwechsel:

Der Anstieg des NADH/NAD-Quotienten bei der Alkoholoxydation führt zur Konzentrationserhöhung von alpha-Glycerophosphat in der Leberzelle, d.h. es kommt zu einer Übertragung von Energie aus dem Alkohol-Abbau auf ein Zwischenprodukt des Glukosestoffwechsels.

Da alpha-Glycerophosphat der physiologische Akzeptor für die Veresterung aktivierter Fettsäuren ist, werden diese abgefangen. Die Folge ist eine Akkumulation von Triglyceriden in der Leber. Um das Ueberangebot von NADH zu bewältigen, wird die Lipogenese beschleunigt.

Ein Teil der reduzierenden Aequivalente wird in das Innere der Mitochondrien geschleust. Die Aktivität des dort stattfindenden Zitronensäurezyklus ist herabgesetzt, was teilweise auf eine Verlangsamung der NAD benötigenden Reaktionen dieses Zyklus zurückzuführen ist. Daher benutzen die Lebermitochondrien die aus dem Alkohol-Abbau stammenden reduzierenden Aequivalente und nicht diejenigen, welche sich aus der im Zitronensäurezyklus stattfindenden Oxydation von den aus Fettsäuren stammenden C_2 -Fragmenten herleiten lassen. Die Fettsäuren als normaler Brennstoff für die Mitochondrien werden durch Alkohol ersetzt. Diese akute Hemmung der Fettsäure-Oxydation verschwindet bei chronischem Alkohol-Abusus, jedoch wird dann die Kapazität der hepatischen Fettsäure-Oxydation durch strukturelle Läsionen der Mitochondrien herabgesetzt. Die verminderte Fettsäure-Oxydation führt zu Fetteinlagerungen in der Leber, wobei Nahrungsfett bevorzugt wird. Ist es nicht vorhanden, werden endogen synthetisierte Fettsäuren abgelagert (75,102).

Um der hepatischen Lipideinlagerung entgegen zu wirken werden die Lipoproteinsynthese gesteigert und das Fett aus der Leber in die Blutbahn geschleust. Das erklärt die ausgeprägten Hyperlipoproteinämien, insbesondere von VLDL, in geringerem Masse auch von HDL, zu Beginn eines chronischen Alkohol-Abusus (115). Mit zunehmender Leberschädigung verschwindet jedoch diese Hypersekretion, die sogar unter den Normalwert fallen kann. Es kommt zu einer weiteren Fettanhäufung und dadurch zu einer Verschlimmerung der Leberschädigung.

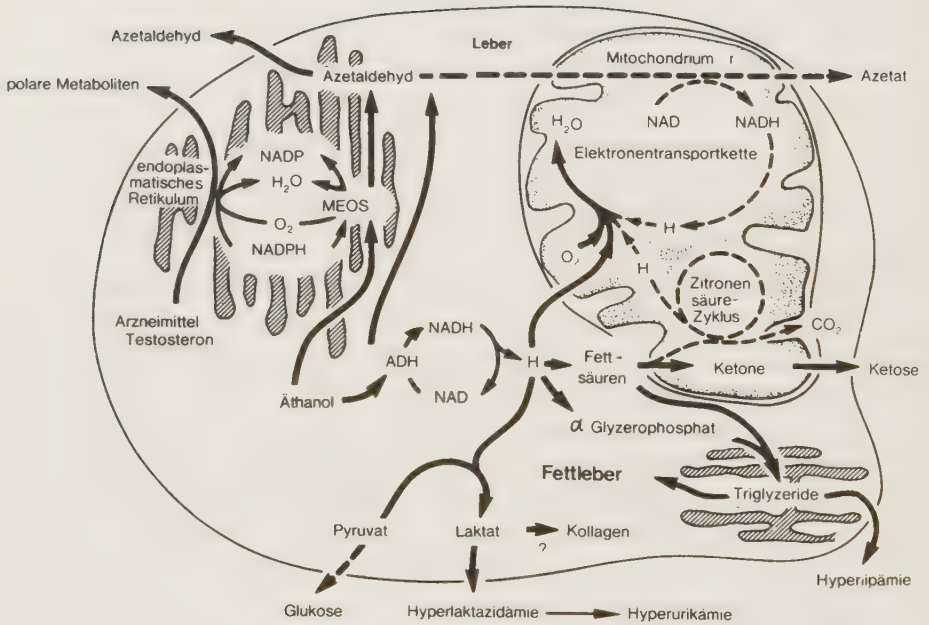
b) Proteinstoffwechsel:

Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer ausgeprägten Proteinakkumulation in der Leber. Diese Anhäufung von Proteinen ist jedoch weniger auf eine gesteigerte Synthese als vielmehr auf Ablagerungen von Albumin, Transferrin und Lipoproteinen zurückzuführen. Diese Proteine werden in der Leber synthetisiert und dann mithilfe eines feinkanakulären Systems, dem sog. mikrotubulären System, in die Blutbahn geschleust. Die Mikrotubuli werden aus einem Protein, dem Tubulin, polymerisiert, das frei im Zytoplasma des Hepatozyten vorhanden ist. Nicht durch die direkte Toxizität des Aethanol, sondern durch dessen Abbau und die toxische Wirkung von Acetaldehyd ist das freie Tubulin im Zytosol deutlich vermindert und gleichzeitig seine für den Aufbau der Mikrotubuli notwendige Polymerisierung gehemmt. Als Folge können die synthetisierten Proteine nur in ungenügender Menge durch die zahlenmäßig verringerten, verkürzten und verbreiterten Mikrotubuli sezerniert werden und bleiben in der Zelle liegen; eine der Ursachen für die Hepatomegalie bei chronischem Alkohol-Abusus. Sekundär findet wegen des onkotischen Gradienten ein Wasser-Einstrom in den Hepatozyten statt, es kommt zur Auflösung der subzellulären Feinstruktur und damit zu einer weiteren Verschlechterung der Zellfunktion (10).

c) Kohlehydratstoffwechsel:

Durch Hemmung der hepatischen Gluconeogenese kann es zu einer alkoholbedingten Hypoglykämie kommen. Dabei scheint die Veränderung des Redoxzustandes durch den Alkohol-Abbau eine wesentliche Rolle zu spielen. Zur Auslösung einer Hypoglykämie sind normalerweise 50-150 ml reiner Alkohol notwendig.

Chronischer Alkohol-Abusus führt durch die Leberschädigung häufig zu einer Kohlehydratintoleranz.



NAD = Nikotinamadenindinukleotid

NADPH = reduziertes NADP

Die gestrichelten Linien bezeichnen Abbaupewege, die durch Alkohol gestört sind.

Abb.2: Alkoholoxidation in der Leberzelle und ihre Verbindung zu Fettleber, Hyperlipämie, Hyperurikämie, Hyperlaktatazidämie, Ketose, Hypoglykämie und Stoffwechsel von Arzneimitteln und Azetaldehyd (74).

2.6 Alkoholinduzierte Leberschäden

2.6.1 Epidemiologie

Wie Klatskin bereits 1961 zeigen konnte, ist die Leberzirrhose bei Alkoholikern siebenmal häufiger als bei Nichtalkoholikern (61). Es besteht in fast allen Ländern ein deutlicher Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Leberzirrhose (58). In den USA z.B. war 1975 die Leberzirrhose die sechsthäufigste Todesursache, und 95% der Sterbefälle daran waren alkoholbedingt. Bezeichnenderweise ging die Sterblichkeitsrate an dieser Krankheit während der Prohibition (1920-1933) deutlich zurück und stieg danach wieder an (39,117). 1979 ergaben 2-11% der Autopsien Zirrhosen (48).

Andererseits darf nicht übersehen werden, dass ca. 20% der Alkoholiker mit pathologischen Leberwerten eine nicht durch Alkohol verursachte Leberschädigung aufweisen (21,71).

2.6.2 Pathogenese

Die wichtigsten Stadien der durch Alkohol verursachten Leberschäden sind die Fettleber, die später auftretende Alkoholhepatitis und das Endstadium, die Zirrhose (39,48,72,81,88,103,122).

a) Die Fettleber

ist durch die Anhäufung von Fett in den Zellen charakterisiert.

Folgende Entstehungsmechanismen sind daran beteiligt:

- herabgesetzte hepatische Lipidoxidation
- gesteigerte Mobilisation von peripherem Fett
- erhöhte Lipogenese
- verstärkte Aufnahme zirkulierender Fettsäuren
- verminderte Abgabe von Lipoproteinen (74)

Der wichtigste dieser Mechanismen ist die verminderte Lipidoxidation,

deren Ursache bei chronischem Alkoholismus die Mitochondrienschädigung durch Acetaldehyd ist.

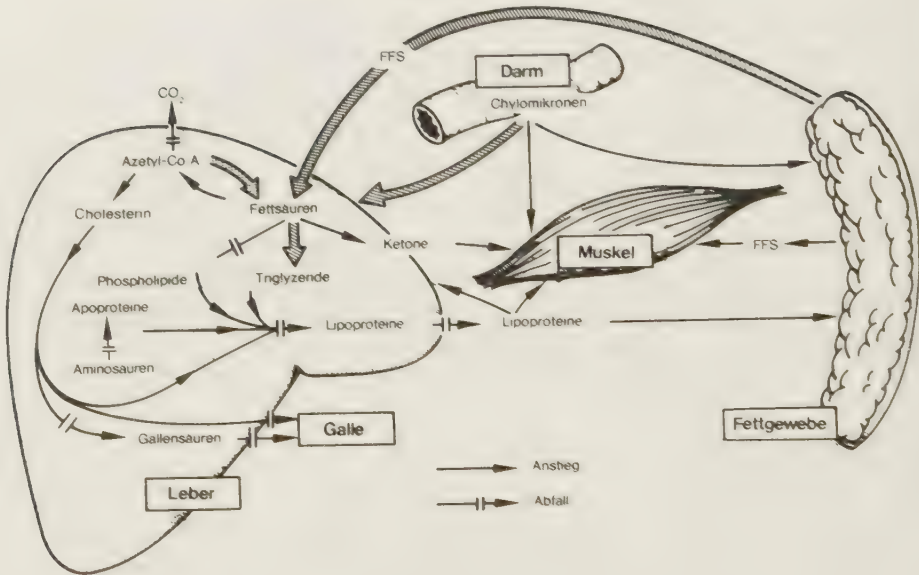


Abb.3: Mögliche Mechanismen der Entstehung der Fettleber infolge eines Anstiegs oder Abfalls des Lipidtransports und -stoffwechsels(74).
FFS = freie Fettsäuren

Ueber die feintropfige Leberzellverfettung kommt es zur Fettleber, von der man bei einer Verfettung von mehr als 50% der Zellen spricht. Die ausgeprägte Proteinakkumulation im Hepatozyten und der dadurch bedingte Wassereinstrom führen ausserdem zur "Ballonierung", einer erheblichen Volumenzunahme der Zelle (11,72).

b) Die Alkoholhepatitis

wird vor allem durch die gestörte Proteinsynthese verursacht. Es kommt zu Schädigungen in den Zell- und Zellorganellmembranen, zu Enzymverlusten der Zelle und schliesslich zur Nekrose.

Die geschädigten Leberzellen gehen zugrunde, es bilden sich zentrolobuläre entepithelialisierte Areale aus. Dort tritt dann, wahrscheinlich als direkte Wirkung des Alkohol, eine Vermehrung des Bindegewebes auf. Diese Fibrose beeinträchtigt die Ernährung des noch funktionsfähigen Parenchyms. So schreitet die Schädigung peripherwärts fort (42,66,82).

c) Die Leberzirrhose

ist gekennzeichnet durch eine Regeneration des Parenchym mit einer irreversiblen Zerstörung der Gewebestrukturen. Sie entsteht im Verlauf von Monaten oder Jahren, indem Granulationsgewebe und Bindegewebszüge die Leberläppchen vom Periportalfeld aus in unregelmässiger Weise durchsetzen, sodass Pseudolobuli entstehen (47,103).

Bis vor wenigen Jahren sah man in der Alkoholhepatitis die notwendige Voraussetzung für eine Zirrhose. Inzwischen lassen tierexperimentelle Ergebnisse vermuten, dass durch eine direkte fibroplastische Stimulation durch Alkohol und die Leberzellverfettung eine Fibrose und evt. auch eine Zirrhose entstehen kann (39). Dieser Ansicht wird jedoch von anderen Autoren entschieden widersprochen (99,124,129).

2.6.3 Histologie

Bei der alkoholischen Fettleber sieht man lichtmikroskopisch grosse Fettropfen im Hepatozyten, die häufig das gesamte Plasma ausfüllen und den Kern an den Rand verdrängen.

Elektronenmikroskopisch finden sich frühzeitig Mitochondrienveränderungen (Vergrösserung, Verformung, Verlagerung der cristae, parakristallinische

Einschlüsse) und eine Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulum.

Bei der Alkoholhepatitis zeigt sich lichtmikroskopisch eine Degeneration und Nekrose von Leberzellen. Die häufig im Läppchenzentrum auftretenden und als "zentrale hyaline Sklerose" bezeichneten nekrobiotischen Veränderungen treten in 40% der Fälle bereits im Stadium der alkoholischen Fettleber auf. Weitgehend charakteristisch für die Alkoholhepatitis sind azidophile, klumpige bis bandförmige Massen im Zytoplasma, die "mallory bodies", welche auch "alkoholisches Hyalin" genannt werden, jedoch nicht aus Hyalin, sondern aus feinfibrillärem Keratin bestehen. Dieses Keratin ist wahrscheinlich aus Bestandteilen des geschädigten mikrotubulären System entstanden. Die "mallory bodies" sind jedoch nicht pathognomonisch für die alkoholbedingte Zellnekrose, sondern finden sich auch bei anderen Lebererkrankungen, z.B. bei der primär biliären Zirrhose, bei der sog. "indischen infantilen Zirrhose" und bei Hepatomen.

Die Fibrose, bei der der Ersatz nekrotischer Leberzellen durch Bindegewebe im Vordergrund steht, geht nach Jahren in die Zirrhose über. Meist handelt es sich um eine kleinknotige Leberzirrhose, welche makroskopisch eine ziemlich regelmässige Höckerung der Leber aufweist.

Histologisch erkennt man Pseudolobuli mit Bindegewebsstrassen, die mit den Periportalfeldern in Verbindung stehen. Auf diese Weise entstehen verschieden grosse Parenchyminseln, in denen die Zentralvenen an jeder beliebigen Stelle liegen können. Das Bindegewebe weist Gallengangswucherungen auf und ist zellig infiltriert. Die Leberzellen können optisch leere, runde Tropfen enthalten, wobei es sich um herausgelöstes Fett handelt. Lassen sich zusammengeflossene, verfettete Zellen, sog. Fettzysten nachweisen, handelt es sich um eine Fettzirrhose (39,48,56,103,122).

2.6.4 Klinik

2.6.4.1 Begünstigende Faktoren

Bei der Entwicklung alkoholinduzierter Leberschäden scheinen immunologische Vorgänge eine Rolle zu spielen, die jedoch noch nicht genauer erforscht sind (134).

Auch das Hepatitis B-Virus wird als ätiologischer Teilfaktor diskutiert (96). So fand Levin (71) bei 20% von 145 Alkoholikern ein positives HB_s-Antigen, dagegen nur bei 1.5% der anderen hospitalisierten Leberkranken.

2.6.4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die durch Alkohol verursachte Leberzirrhose tritt durchschnittlich im Alter von 50-55 Jahren auf (46).

Das Verhältnis weiblicher zu männlichen Patienten mit alkoholischen Leberschäden beträgt etwa 1:3 (122). Frauen sind empfindlicher gegen Alkohol. Sie entwickeln bei derselben täglich konsumierten Alkoholmenge früher als Männer eine Leberzirrhose. Während Männer nach durchschnittlich 19.3 Jahren erkranken, erkranken Frauen bereits nach ca. 17.4 Jahren (7).

2.6.4.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Wie Lelbach 1972 feststellte (69) und Durbec sieben Jahre später bestätigte (41), steigt das Risiko einer Leberzirrhose linear mit dem mittleren täglichen Alkoholverbrauch bis zu einer Menge von 180 g reinem Alkohol und dann weniger rapide weiter an. Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem Alkoholkonsum und der Zeitdauer bis zum ersten Auftreten von Symptomen einer Leberzirrhose, d.h. je grösser die tägliche Alkoholmenge, desto kürzer ist die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen,

durchschnittlich 25-30 Jahre nach Beginn des Alkohol-Abusus (41,69).

Damals wurde keine untere Gefährdungsgrenze gefunden; heute geht man davon aus, dass bereits der tägliche Konsum von 20 g Aethanol bei Frauen und 40 g bei Männern zu einem signifikanten Anstieg der Zirrhose-Inzidenz führt (73).

2.6.4.4 Symptomatik

Bereits nach acht Tagen schweren Alkoholmissbrauchs kann eine Leberzellverfettung auftreten. Leider sind die Symptome einer alkoholischen Fettleber recht uncharakteristisch oder fehlen: Druckgefühl oder Schmerzen im rechten Oberbauch, Appetitlosigkeit, morgendliche Uebelkeit mit Erbrechen, Flatulenz, Diarrhoen und vermehrte Reizbarkeit. Bei der körperlichen Untersuchung wird eine vergrößerte, prall-elastische Leber mit abgerundetem und evt. druckschmerzhaftem unteren Rand getastet.

Die Alkoholhepatitis ist in ihrer akuten Form durch starke rechts-seitige Oberbauchschmerzen, Fieber und Ikterus gekennzeichnet. Innerhalb weniger Tage kann sich bei zunehmendem Ikterus ein Leberkoma entwickeln. Ihre chronische Verlaufsform verursacht ähnliche Beschwerden wie die Fettleber.

Die Leber ist meist vergrößert und induriert tastbar. Es können sich bereits spider naevi zeigen.

Im Frühstadium verläuft die alkoholische Leberzirrhose häufig symptomlos. Später klagt der Kranke über Abnahme der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, Nachlassen der Potenz und vermehrte allgemeine Blutungsneigung.

Die Leber ist typischerweise kleinknotig und von fester Konsistenz tastbar. Weitere Charakteristika sind: Spider naevi, Caput Medusae, Palmarerythem, Lacklippen, Weissnägeln, Aszites, Splenomegalie, Bauchglatze, Gynäkomastie und Hodenatrophie bei Männern, irreguläre Menses bei Frauen. Infolge der portalen Hypertension bilden sich Oesophagusvarizen aus, die zu lebensbedrohlichen Blutungen führen können (122).

2.6.4.5 Diagnostik

Laborbefunde:

Bei der alkoholischen Fettleber findet sich häufig eine mässige Aktivitätserhöhung der gamma-Glutamyltransferase (gamma-GT) im Serum. Ursache ist die durch chronischen Alkoholkonsum bewirkte Induktion dieses Enzyms und die partielle Solubilisierung der membrangebundenen gamma-GT, die dadurch vermehrt ins Blut übertritt.

Die gamma-GT kann säulenchromatographisch in eine adulte und in eine fetale Form aufgetrennt werden. Bei der alkoholinduzierten Fettleber sind beide Formen erhöht, wobei der fetale Anteil jedoch stärker ansteigt als der adulte Teil.

Die Aktivität der Transaminasen, der Leucin-Aminopeptidase und der alkalischen Phosphatase ist normal oder nur leicht verändert.

Die akute Alkoholhepatitis zeigt eine starke Aktivitätserhöhung der Transaminasen, der gamma-GT und des Bilirubin.

Die chronische Alkoholhepatitis weist dagegen beträchtliche Enzymveränderungen auf.

Bei der Zirrhose findet sich in der Serum-Elektrophorese eine Verminderung der Albumine bei gleichzeitiger Vermehrung der gamma-Globuline.

Die Aktivitätszunahme der Transaminasen und der gamma-GT sind sehr unterschiedlich, wobei bei letzterer die adulte Form deutlich höher ansteigt als die fetale Form (122).

Cohen und Kaplan veröffentlichten 1975 eine Studie, in der von 107 Patienten mit alkoholischen Leberschäden 91% einen GOT/ GPT-Quotienten grösser als 1 hatten. Nur bei 1% dieser Patienten war die GPT grösser als 300 (26). Vier Jahre später wurden diese Ergebnisse von Levin bestätigt, der bei einer Untersuchung (145 Patienten) bei keinem Patienten mit alkoholischem Leberschaden einen GOT/ GPT-Quotienten kleiner als 1 fand, wenn die GPT kleiner als 300 war (71).

Histologische Untersuchung:

Dies ist die wichtigste diagnostische Massnahme zur Sicherung einer alkoholischen Leberschädigung und zur Feststellung ihres Ausmasses. Bei dem klinischen Verdacht auf eine alkoholische Fettleber empfiehlt sich die Mengtint-Funktion wegen ihrer einfachen Anwendung, ihrer geringen Komplikationsquote und ihrer relativen Ungefährlichkeit bei geschickter Handhabung. Besteht jedoch der Verdacht auf eine Leberzirrhose, ist eine Laparoskopie indiziert (56).

2.6.4.6 Therapie und Prognose

Die wichtigste Therapiemassnahme bei jeder Form einer alkoholinduzierten Lebererkrankung ist die völlige Alkoholabstinenz. Der Sinn (59) oder Unsinn (114) zusätzlicher medikamentöser Gaben ist noch nicht ausdiskutiert. Aus der Sicht von Psychologen erscheint das Verabreichen von Medikamenten insofern fragwürdig, als sie bei zweifelhaftem Nutzen die Motivation des Patienten zur Alkoholabstinenz verringern. Dieser glaubt nämlich, medikamentös geschützt vor weiteren Schäden, seinen Alkoholmissbrauch fortsetzen zu können.

Bei der alkoholischen Fettleber kommt es nach Alkoholabstinenz innerhalb von 3-4 Wochen zu einer restitutio ad integrum. Als unterstützende medikamentöse Therapie wurden Nikotinsäure, Barbiturate, Antioxidantien und Steroide diskutiert. Die Gabe von Steroiden wird inzwischen abgelehnt (114,122).

Die akute Alkoholhepatitis mit einer Mortalitätsrate von 10-30% kann mit dem Tod im Leberkoma enden. Wird es überlebt oder handelt es sich um die chronische Form, so heilt die Hepatitis bei Alkoholabstinenz innerhalb von 6-12 Wochen aus, evtl. mit Läppchenzentralen Narben, der zentrolobulären Sklerose (56,125).

Die zusätzliche Gabe von Propylthiourazil, D-Penicillamin oder Glukokortikoiden erscheint nicht erfolgversprechend (100,121,122).

Bei fortgesetztem Alkoholabusus entwickelt sich in etwa einem Drittel der Fälle innerhalb von drei Jahren eine Leberzirrhose (47,121). Kortikosteroide führten bei einer Untersuchungsreihe von Tygstrup 1971 zu einer deutlichen Herabsetzung der Fünfjahresüberlebensrate bei abstinenten Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose gegenüber den nicht behandelten, weitertrinkenden Zirrhotikern (126). Daher werden Kortikosteroide heute bei alkoholischer Leberzirrhose als kontraindiziert angesehen. Die Prognose der Zirrhose ist schlecht (31). Bei unkomplizierter Leberzirrhose und Alkoholabstinenz besteht eine Fünfjahresüberlebensrate von 70-89%; bei fortgesetztem Alkoholkonsum sinkt diese auf 44-68% (62,126). Treten Komplikationen, wie z.B. eine portale Hypertension auf, so vermindert sich die Fünfjahresüberlebensrate nach Klatzkin bei Nichttrinkern auf 35-58%, bei Weitertrinkern auf 21-33% (62).

Die Ansicht, dass die Prognose auch bei einer Zirrhose mit Komplikationen durch Alkoholabstinenz verbessert werden kann (19,23), findet nicht die Zustimmung aller Autoren (93,116). Möglicherweise erreicht der zirrhotische Prozess ein Stadium, in dem keine Verbesserung der Prognose, auch nicht durch völlige Alkoholkarenz mehr erreicht werden kann, wobei evt. immunologische Faktoren eine Rolle spielen (8).

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Rate des primären Leberkarzinoms doppelt so hoch als bei Gesunden. Sie liegt bei etwa 10% in Sektionsstatistiken (63).

Insgesamt sind schwere Trinker, gleichgültig, ob sie eine Leberzirrhose haben oder nicht, karzinomgefährdeter (Mund, Pharynx, Oesophagus, Leber) als Normalpersonen (59,120).

2.7 Chronisch kalzifizierende Pankreatitis

2.7.1 Aetiologie und geographische Verteilung

Für die Entwicklung einer chronisch kalzifizierenden Pankreatitis sind zwei Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung: Alkohol und Ernährung (110).

So tritt sie bevorzugt in Ländern mit fett- und proteinreicher Kost (z.B. innerhalb Europas) und hohem Alkoholkonsum auf. Andererseits ist die chronisch kalzifizierende Pankreatitis am häufigsten in Indien, einem Land, in dem Alkohol fast keine Rolle spielt und die Kost bei allgemeiner Mangelernährung sehr fett- und eiweissarm ist. In Japan schliesslich ist bei fehlender Unterernährung, eiweiss- und fett- armer Kost und nur geringem Alkoholkonsum diese Form der Pankreatitis sehr selten. Wenn sie jedoch auftritt, ist sie meistens alkoholbedingt (110).

Bei der chronisch kalzifizierenden Pankreatitis lassen sich nach ätiologischen Gesichtspunkten drei Gruppen unterscheiden (110): die hereditäre chronische Pankreatitis, die juvenile tropische chronisch kalzifizierende Pankreatitis und die alkoholinduzierte kalzifizierende Pankreatitis.

2.7.2 Die hereditäre chronische Pankreatitis

Seit der Erstbeschreibung durch Comfort und Steinberg 1952 (28) sind circa 400 Fälle bekannt geworden (15,53,77,113). Diese Form der Pankreatitis weist folgende Charakteristika auf:

- a) Sie betrifft mehr als drei Mitglieder derselben Familie
- b) Die Symptome (z.B. abdominelle Schmerzen) treten bereits in der Kindheit auf
- c) Kein anderer ätiologischer Faktor, wie z.B. schwerer Alkoholkonsum oder ein abdominelles Trauma, kann nachgewiesen werden.

Diese Krankheit wird autosomal dominant vererbt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 12 Jahren. Erstsymptome sind meist abdominelle Schmerzen; in der Folge treten häufig Diabetes und Verkalkungen des Pankreas auf. Die Lebenserwartung ist gut (113).

2.7.3 Die juvenile tropische chronisch kalzifizierende Pankreatitis

2.7.3.1 Epidemiologie

Sie wurde bisher nur in Ländern gefunden, die innerhalb eines 15° breiten Gürtels um den Äquator liegen und in denen Mangelernährung herrscht, wie z.B. Indien, Indonesien, Ceylon, Kenia, Malawi, Nigeria, Uganda, Zaire (92).

Ausserdem hängt die Inzidenz dieser Erkrankung offensichtlich vom Proteingehalt der Nahrung ab. Es wurde nämlich eine hohe Inzidenz in Kerala (Südindien), Südnigeria und Uganda festgestellt, wo die Nahrung nur bis zu 2% Protein enthält, während die Inzidenz in anderen, ebenfalls unterernährten Ländern, deren Bevölkerung sich vorwiegend von Mais und Reis mit einem Eiweissgehalt von 8-10% ernährt, wie z.B. in Punjab (Indien), Nordnigeria und Kenia geringer ist (104,112,127).

Vakil zeigte, dass die eiweissarme Kost der Schwangeren und/oder diese Kost im Kleinkindesalter für die Entwicklung der tropischen Pankreatitis verantwortlich ist (112,127).

Er verglich die Kost mit der Häufigkeit der Hospitalaufnahmen wegen chronisch kalzifizierender Pankreatitis in drei indischen Staaten, nämlich Kerala im Süden Indiens, Maharashtra nordwestlich davon und Punjab in Nordindien und stellte fest, dass die Hospital-Inzidenz in Punjab bei einer täglichen Nahrungsaufnahme von 62 g Protein und 35 g Fett 0.05% betrug, während sie in Maharashtra (53 g Protein und 20 g Fett) bei 0.2% lag und in Kerala (26 g Protein und 20 g Fett) sogar bei 1.0-1.7%. Kerala liegt mit der Häufigkeit der kalzifizierenden Pankreatitis an der Weltspitze

(5.47% der Autopsien), erst in weitem Abstand gefolgt von Marseille (0.43% der Autopsien). Uebrigens wurde in Kerala bei 14.5% der Leberbiopsien von Patienten mit kalzifizierender Pankreatitis eine Leberzirrhose festgestellt (112).

Erwähnenswert ist auch, dass in Goa, einer früheren portugiesischen Kolonie, wo die Portugiesen die Landwirtschaft förderten und versuchten, das Kastenwesen abzuschaffen (insbesondere die Kaste der Unberührbaren), bisher weder Kwashiorkor noch die chronisch kalzifizierende Pankreatitis beobachtet wurden, obwohl beide Erkrankungen in den benachbarten indischen Staaten extrem häufig sind (112).

2.7.3.2 Pathogenese

Da die Pankreassekretion vorwiegend von der Verdauung von Proteinen und Fetten abhängt, führt Unterernährung zu einer Stase des Pankreassaftes, welche in den Tropen durch die häufigen und schweren Infektionen im Kindesalter aggraviert wird. Ausserdem fördert das feucht/heisse Klima die Dehydratation und reduziert dadurch evt. den Pankreassaft zusätzlich. Eiweisspräzipitate fallen in den Pankreasgängen aus, die nach einer überstandenen Infektion bei reich- und eiweisshaltiger Kost durch den kräftigen Fluss des Pankreassaftes in den Dünndarm gespült würden; da jedoch diese Art der Kost fehlt, bleiben die Eiweisspräzipitate in den Pankreasgängen liegen, verkalken und führen zur Obstruktion der Pankreasgänge (92).

2.7.3.3 Klinik

Bei über 50% der Patienten treten vor dem 10. Lebensjahr abdominelle Schmerzen auf. Es sind jedoch auch schmerzlose Verläufe bekannt. Innerhalb von 10 Jahren kommt es zum Diabetes; später treten Verkalkungen und eine Steatorrhoe auf. Das Verhältnis Männer : Frauen beträgt 3:2.

2.7.4 Die alkoholinduzierte kalzifizierende Pankreatitis

2.7.4.1 Epidemiologie

Diese Form der Pankreatitis findet sich vor allem in Zonen mit gemässigtem Klima, z.B. in Europa und in den USA, aber auch in Brasilien, Argentinien, Chile und Südafrika.

Die Häufigkeit von morphologisch nachweisbaren Pankreasschäden in den Sektionsstatistiken chronischer Alkoholiker liegt zwischen 17% und 35% (Norwegen, 1956, 17%; USA, 1964, 35%; Deutschland, 1972, 34%;), wobei in den letzten Jahren eine Zunahme zu verzeichnen ist (40).

Am häufigsten ist die alkoholinduzierte chronisch kalzifizierende Pankreatitis in Südfrankreich, wo sie bei 0.43% von 1400 Autopsien festgestellt wurde.

Land	Zahl der Autopsien	Fälle mit kalz. P. in Prozent
Frankreich	1400	0.43
Südafrika	8558	0.28
Tschechoslowakei	36934	0.07
Argentinien	4157	0.04
Italien	10885	0.03

Tab.2: Häufigkeit der bei Autopsien festgestellten chronisch kalzifizierenden Pankreatitis (104).

2.7.4.2 Pathogenese

Inzwischen hat sich die Ansicht durchgesetzt, dass nicht Folge, sondern Voraussetzung für die Entstehung einer kalzifizierenden Pankreatitis die Bildung von Proteinpräzipitaten in den Acini- und Endkanälchen ist, welche die Ausführungsgänge verstopfen und dadurch zur anfänglichen Ent-

zündung und späteren Atrophie des betroffenen Acinus führen (68,90,107,108). Diese Präzipitate bestehen grösstenteils aus dem "pancreatic-stone-glykoprotein", welches auch Hauptbestandteil der Pankreasstein-Matrix ist, ebenfalls in den Acinuszellen nachgewiesen wurde und aus Asparagin, Glutamin, Serin und Glycin besteht. Lohse et al. vermuten, dass sich Pankreassteine durch kontinuierliche Interaktion dieses Glykoproteins mit Calcium entwickeln (24,79).

Ob, wie bisher angenommen, die bei chronischen Alkoholikern erhöht gefundene Calciumkonzentration im Pankreassaft Folge einer verminderten Flüssigkeitsproduktion bei eingeschränkter Sekretionsleistung, oder, wie inzwischen diskutiert wird, Folge einer zusätzlichen Calciumsekretion des Pankreas ist, bleibt unklar (25,57). Jedenfalls wird das Löslichkeitsprodukt für CaCO_3 im Pankreassaft überschritten, und bei vorhandenen Proteinpräzipitaten werden Konkreme gebildet, welche zu 95% aus Calciumcarbonat und zu 5% aus Protein bestehen (78).

2.7.4.3 Histologie

Bereits frühzeitig finden sich Läsionen der Acinuszellen:

ihre Oberfläche, der Nukleus und der Nukleolus haben zugenommen, der Golgi - Apparat und das rauhe endoplasmatische Retikulum sind dilatiert, die Lysosomen sind vermehrt, die Residualkörper und die Zymogengranula sind vermindert (mit einer entsprechenden Zunahme der Prozymogengranula). Diese Veränderungen können als Hypertrophie und sekretorische Hyperaktivität der Zelle gedeutet werden, um den vermehrt anfallenden Alkohol abzubauen (105).

Später schwindet das Drüsenparenchym; im Bereich der Acini treten Hohlräume auf, welche von kubischem Epithel ausgekleidet sind. Im Gangsystem, und zwar erst in den feinen, später in den mittleren und grossen Gängen, finden sich Eiweissniederschläge, die häufig verkalken. In diesem Bereich kommt es erst zur Hyperplasie und Hypertrophie, später zur Metaplasie und Atrophie

des Gangepithels. Proximal der durch die Proteinpräzipitate verursachten Obstruktionen sind die Pankreasgänge dilatiert. Es zeigt sich eine intra- und perilobuläre Bindegewebsvermehrung mit nur geringer zellulärer Infiltration. Die Läsionen sind herdförmig angeordnet und folgen der Läppchenstruktur. Vorwiegend sind jene Läppchen geschädigt, deren abführende Kanälchen durch Proteinpfropfe oder Kalikuli verstopft sind. Zu Beginn der Erkrankung sind wenige geschädigte Läppchen von gesunden Läppchen umgeben; dieses Verhältnis kehrt sich später um: ein gesundes Läppchen ist umgeben von vielen kranken Läppchen (13,95).

Es wird auch ein direkter toxischer Effekt des Alkohols auf die Pankreaszellen diskutiert. So erscheinen bei chronischen Alkoholikern ebenso wie bei alkoholexponierten Ratten die Ultrastruktur der Pankreaszellen ähnlich verändert wie bei alkoholgeschädigten Leberzellen (16,38, 40, 91).

2.7.4.4 Klinik

2.7.4.4.1 Begünstigende Faktoren

a) Ernährung:

Eine überkalorische Ernährung, insbesondere die übermässige Zufuhr von Fett und Eiweiss, begünstigt die Alkoholschädigung des Pankreas (51,54,104).

b) Genetische Faktoren:

Folgende Befunde sprechen dafür, dass eine genetische Disposition bei der Entwicklung der alkoholinduzierten Pankreatitis eine Rolle spielt:

- 1) der Nachweis von Lactoferrin im Pankreassaft (27,44),
- 2) die häufig pathologischen Schweissteste (9,106),
- 3) das Ueberwiegen der Blutgruppe 0 (9).

2.7.4.4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn beträgt 35-40 Jahre (30,110,128). 6-8 Jahre später werden erstmals Verkalkungen festgestellt (83,84,85). 72% der Patienten zeigen innerhalb von 10 Jahren nach dem ersten Pankreatitisschub Pankreasverkalkungen (9).

Nur 4-11% der Kranken sind weiblichen Geschlechts, wobei Frauen durch Alkoholkonsum gefährdeter sind als Männer.

2.7.4.4.3 Menge und Dauer des Alkoholkonsums

Sarles stellte fest, dass das relative Erkrankungsrisiko an einer kalzifizierenden Pankreatitis logarithmisch mit der durchschnittlich konsumierten Alkoholmenge/die ansteigt (109), ähnlich dem durch Leibach gefundenen Erkrankungsrisiko an einer Leberzirrhose (69).

Obwohl es keine untere Gefährdungsgrenze gibt, geht man davon aus, dass nach mehrjährigem Konsum von 50 g reinem Alkohol/die bei Frauen und 80 g reinem Alkohol/die bei Männern eine Pankreasschädigung auftritt (54). Bei 119 von Sarles untersuchten Patienten betrug die Alkoholkonsum-Dauer bis zum Auftreten von Symptomen der Frauen 11 Jahre und der Männer 18 Jahre, obwohl die Frauen im Vergleich zu den Männern nur knapp die Hälfte an Alkohol konsumiert hatten (109).

2.7.4.4.4 Symptomatik

Leitsymptome für die alkoholinduzierte kalzifizierende Pankreatitis sind Oberbauchschmerzen, Gewichtsverlust, Diabetes und Steatorrhoe.

a) Schmerzen:

Obwohl es in ca. 7% der Fälle schmerzlose Verläufe gibt (40,

106,110), ist der typische Krankheitsverlauf der Pankreatitis gekennzeichnet durch rezidivierende Schmerzattacken, die Stunden bis Tage andauern. Sie treten 5-10 Jahre nach Beginn des Alkoholabusus auf, sind meist dumpfen Charakters und strahlen vom Epigastrium häufiger in das rechte als in das linke Hypochondrium aus. Zur Schmerzverminderung nehmen etwa zwei Drittel der Patienten die sog. Hockstellung mit angezogenen Knien ein. Nach jahrelangem Verlauf werden die Schmerzattacken seltener und hören schliesslich ganz auf, die Pankreatitis ist "ausgebrannt".

Die Hauptursache der Schmerzen ist bisher ungeklärt. Weder die durch die Pankreatitis verursachte Hyperplasie der Nervenzellen (67), noch die Obstruktion der Pankreasgänge (18) scheinen dafür allein in Frage zu kommen.

b) Gewichtsverlust:

Er tritt bei fast allen Patienten, zumindest zeitweise, auf und hat folgende Ursachen (110):

1) während einer Attacke verschlimmert die Aufnahme von Nahrung normalerweise die Schmerzen, was zur Nahrungsverweigerung und damit zum kurzfristigen Gewichtsverlust führt.

2) durch die bei fortgeschrittener Pankreatitis auftretende Malabsorption kommt es zur weiteren Gewichtsabnahme.

c) Diabetes:

Circa ein Drittel der Kranken entwickelt eine gestörte Glukosetoleranz, ein weiteres Drittel einen manifesten Diabetes mellitus, welcher 5-10 Jahre nach Symptombeginn auftritt (2,84).

d) Steatorrhoe:

Bei fast einem Drittel der Patienten kommt es zur Maldigestion, die sich vor allem als Steatorrhoe äussert. Auch die Resorption fettlöslicher Vitamine (Carotin, Vit.D, Vit.E und Vit.B₁₂) ist herabgesetzt. Ebenso wie der Diabetes mellitus ist die Steatorrhoe ein Zeichen der Pankreasinsuffizienz und tritt daher erst bei fortgeschrittener Pankreatitis auf(110).

2.7.4.4.5 Diagnostik

Die Diagnosesicherung erfolgt am einfachsten durch den radiologischen Nachweis von Pankreasverkalkungen, welche 6-8 Jahre nach Symptombeginn auftreten und pathognomonisch für diese Form der Pankreatitis sind(110).

Die beiden wichtigsten Untersuchungsmethoden sind die Radiologie und die Computertomographie (6,33,64,65).

a) Radiologie

Vorteile: wenig Aufwand; geringe Kosten;

Nachteile: wenig zuverlässig, Verkalkungen unter 1.5 mm werden kaum erfasst;

b) Computertomographie

Vorteile: sehr zuverlässig, es werden auch Verkalkungen entdeckt, die wegen ihrer Feinheit auf Röntgenbildern noch nicht zu sehen sind;

Nachteile: technisch aufwendig und kostenintensiv;

2.7.4.4.6 Nebenerkrankungen

Bei Patienten mit alkoholischer Pankreatitis treten gehäuft weitere Erkrankungen, wie z.B. Pankreaskarzinome oder Duodenalulcera, auf (104).

Nebenerkrankungen	Frankreich ¹	Italien ²	Brasilien ³	Südafrika ⁴
Fallzahl	250	132 ⁺	92	138
Pankreaskarzinom	2%	1.5%	3.3%	-
Gastroduodenalulcera	2%	3.0%	4.3%	-
Gastrointestinale Blutungen	9%	2.2%	-	-
Cholelithiasis	2%	13.6%	3.3%	7%
Leberzirrhose	2%	-	2.2%	5%

⁺ davon 124 Patienten mit röntgenologisch festgestellten Verkalkungen

¹ Sarles (110); ² Vantini (128); ³ Dani (30); ⁴ Marks (83);

Tab.3: Häufigkeit von Nebenerkrankungen bei alkoholinduzierter Pankreatitis.

2.7.4.4.7 Therapie

a) konservativ:

Die wichtigste Heilmassnahme ist die Alkoholabstinenz, wodurch bei 70% der Fälle mit einer Besserung zu rechnen ist, und bei 30-50% zumindest die Schmerzen nachlassen (4,119), wenn es sich um eine unkomplizierte Pankreatitis handelt.

Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass fortgesetzter Alkoholkonsum auf den weiteren Verlauf der fortgeschrittenen Erkrankung keinen Einfluss hat (18,85), wobei jedoch die Untersuchungsreihen von Strum (119) und Marks (85) auf das Gegenteil hinweisen. In der Untersuchung von Marks hatten 58.6% der Weitertrinker, jedoch nur 36.2% der abstinenter Patienten weiterhin Schmerzen.

Die zusätzliche Gabe von Citrat löst nach Sarles und Lohse (80,111) bis zu 2 mm grosse Steine auf und beseitigt einen Teil der Schmerzen.

b) chirurgisch:

Diese Therapie ist bei der unkomplizierten Pankreatitis nicht in Erwägung zu ziehen. Sie ist die Therapie zweiter Wahl und nur bei folgenden Indikationen durchzuführen (50):

- 1) bei Komplikationen wie Abszessen, Pseudozysten, dauerhaftem Verschlussikterus, Duodenalobstruktion und schwerer Blutung;
- 2) bei Malignomverdacht;
- 3) bei unerträglichen Schmerzattacken oder Dauerschmerzen, die sich trotz Alkoholabstinenz weder medikamentös noch diätetisch beeinflussen lassen;

dabei sollte bedacht werden, dass die meisten Patienten, allerdings erst nach Jahren, sekundär schmerzfrei werden. Amman zeigte 1979 an 57 zum Teil wiederholt operierten Patienten, dass ihre Schmerzfreiheit eher auf die Alkoholabstinenz und/oder die zunehmende Pankreasinsuffizienz als auf chirurgische Erfolge zurückzuführen war (4).

Die Operationssterblichkeit beträgt auch heute noch 5-10%.

Von den verschiedenen Operationsverfahren sind Resektionen wegen der höheren Erfolgsquote vorzuziehen (50, 97, 101).

<u>Therapieverfahren</u>	<u>Häufigkeit eines Pankreatitisrezidivs</u>
konservativ	33.0%
operativ:	
nicht resezierend	29.1%
resezierend	19.1%

Tab.4: Häufigkeit von Pankreatitisrezidiven bei den verschiedenen Therapieverfahren (97).

2.7.4.4.8 Prognose

Das mittlere Ueberlebensalter liegt bei 45-49 Jahren. Die Letalität beträgt 5-12 Jahre nach dem ersten Nachweis von Pankreasverkalkungen 50% (85). Die häufigsten Todesursachen sind Infektionen und Sepsis, unbeherrschbare Operationsfolgen, Hypoglykämien, ferner Leberzirrhosen und Pankreaskarzinom(85,97).

<u>Todesursache</u>	<u>Patientenzahl in Prozent</u>
Gewichtsverlust mit Infektionsanfälligkeit	37%
Operation	9%
Hypoglykämie	6%
Leberzirrhose	4%
Pankreaskarzinom	3%

Tab.5: Todesursachen bei 79 Patienten mit chronischer alkoholinduzierter Pankreatitis (84).

2.8 Inzidenz von Leberveränderungen bei alkoholinduzierter Pankreatitis

Bei der klinisch akuten Alkoholpankreatitis ist häufig eine Leberzellverfettung festzustellen. Jedoch finden sich über die Inzidenz der Leberzirrhose bei alkoholinduzierter kalzifizierender Pankreatitis regional sehr unterschiedliche Angaben.

So lag sie 1963 in Südfrankreich (110) und 1973 in Deutschland (46) bei 2-3%, dagegen 1979 in den USA (94) bei 11.3%.

Als eine Ursache wird die fett- und eiweissreiche Kost des Europäers angenommen, welche die Leber vor Alkoholschäden schützen, das Pankreas gegen diese jedoch empfindlicher machen soll (98).

Die wesentliche Ursache für die insgesamt niedrige Inzidenz einer Leberzirrhose bei alkoholinduzierter chronisch kalzifizierender Pankreatitis ist wohl in dem erheblichen Zeitraum zu suchen, der zwischen dem Auftreten der Pankreatitis und dem der Leberzirrhose liegt.

So kommt es nach einem 16-18 Jahre dauernden Alkoholabusus im Alter von 35-40 Jahren zur Pankreatitis, dagegen erst nach 26-30 Jahren Alkoholkonsum, nämlich im Alter von 50-55 Jahren zur Leberzirrhose (46).

Da das mittlere Ueberlebensalter eines Patienten mit dieser Form der Pankreatitis aber nur bei 45-49 Jahren liegt, sind die meisten Alkoholiker bereits an der Pankreatitis oder an einer anderen Erkrankung verstorben, bevor sich eine Leberzirrhose entwickeln konnte (20,98,128).

3. EIGENES KRANKENGUT

3.1 Material und Methode

Es wurden die Krankenakten von 110 Patienten mit Pankreasverkalkungen ausgewertet, die im Zeitraum von 1969-1981 in der Stoffwechselklinik Bad Mergentheim behandelt worden waren. Ausserdem wurden mit ca. 25% dieser Patienten persönliche Gespräche geführt, um möglichst genaue Angaben über Menge, Dauer und Art des Alkoholkonsums und über den Krankheitsverlauf zu erhalten.

Die Pankreasverkalkungen waren radiologisch durch Abdomenübersichts- oder Pankreaszielaufnahmen oder durch Computertomogramme bzw. bioptisch gesichert.

Von diesen 110 Patienten wiesen zwei bei einem Alkoholkonsum von 70 g/die bzw. 80 g/die ein Pankreaskarzinom auf; bei einer Patientin konnte bei glaubhaft negiertem Alkoholkonsum eine Pankreastuberkulose gesichert werden (118).

Bei den verbleibenden 107 Patienten handelte es sich ausschliesslich um eine durch Alkohol induzierte kalzifizierende Pankreatitis; die in ca. 10% aller Fälle auftretende kalzifizierende Pankreatitis anderer Aetiologie bleibt in dieser Untersuchung unberücksichtigt.

Es wurden nur Patienten mit einer anlässlich einer Laparoskopie, einer Menghini-Punktion, einer Operation oder einer Sektion gewonnenen Histologie der Leber in diese Untersuchungsreihe aufgenommen.

Der histologische Leberbefund liess sich in vier Gruppen unterteilen:

Gruppe 1: a) normales Lebergewebe;

b) geringe Leberzellverfettung mit leichter Mesenchymaktivierung; leichte Sternzellaktivierung; geringe periportale Faservermehrung;

- Gruppe 2: deutliche Leberzellaktivierung; erhebliche Sternzellsiderose;
mässige bis ausgeprägte portale, periportale und interstitielle
Fibrose; die Läppchenstruktur ist noch erhalten;
- Gruppe 3: schwere Sternzellsiderose; ausgeprägte Fibrose mit Umbautendenz;
Maschendrahtfibrose;
- Gruppe 4: komplette Zirrhose;

Bei 47 Patienten (44%) betrug der Zeitraum zwischen der Sicherung der Pankreasverkalkungen und der Leberhistologie bis zu einem Monat, bei 30 Patienten (28%) bis zu einem Jahr, bei 15 Patienten (14%) bis zu 2 Jahren und bei ebenfalls 15 Patienten (14%) bis zu 5 Jahren.

Statistische Methode:

Für die statistische Auswertung sei Herrn Diplomphysiker Neuwirth (Med. Universitätsklinik Erlangen) gedankt, wobei der Vierfelder-~~X~~²-Test und der mxk-Felder-~~X~~²-Test zur Feststellung der Kontingenz (= statistischer Zusammenhang von Merkmalen) verwendet wurden.

3.2 Klinik

3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den 107 Patienten mit alkoholinduzierter Pankreatitis befand sich nur eine, bei Feststellung der Verkalkungen 43jährige Frau. Bei der Durchsicht der Krankenakten betrug der weibliche Anteil ca. 10%. Leider verweigerten fast alle Frauen die bioptische Leberuntersuchung.

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 41.8 Jahre.

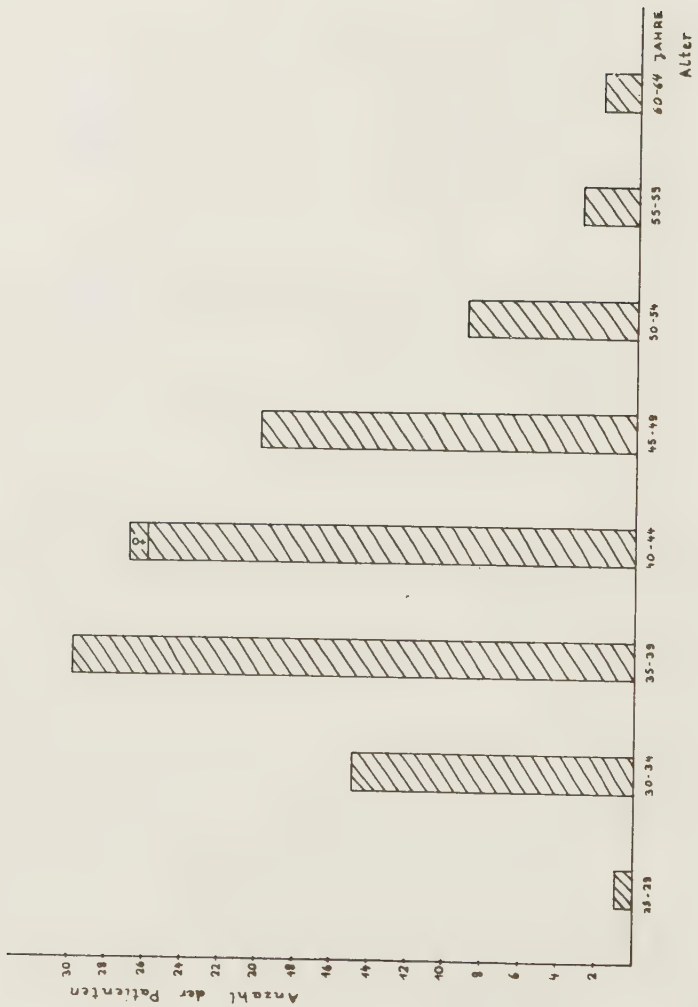


Abb.4: Alters- und Geschlechtsverteilung bei 107 Patienten mit alkohol-induzierter chronisch kalzifizierender Pankreatitis zum Zeitpunkt unserer Untersuchung.

3.2.2 Familienanamnese

Nur bei zwei Patienten war ein weiteres Mitglied der Familie als Alkoholiker bekannt. Der Bruder eines Patienten litt an einer Pankreatitis, deren Ursache jedoch nicht angegeben werden konnte. Eine beträchtliche Dunkelziffer von Alkoholikern ist anzunehmen.

3.2.3 Eigenanamnese

Der Beginn des Alkoholabusus lag im Alter zwischen 14 und 31 Jahren, im Durchschnitt bei 18.3 Jahren.

In 21 Fällen traten über ein Jahr vor Feststellung einer Pankreatitis krampfartige, teilweise in den Rücken ziehende Schmerzen im rechten oder linken Oberbauch auf.

Bei 5 Patienten konnten diese Beschwerden nicht eindeutig auf die Erkrankung des Pankreas zurückgeführt werden, da bei drei Patienten Ulcera duodeni bekannt waren, bei einem Patienten Gallenblasengriess und bei der Patientin eine Cholezystolithiasis festgestellt wurden.

Bei den 16 Patienten, die verblieben, traten pankreatitische Symptome mit 30.4 Jahren (20-41 Jahren) auf, nach 12.6 Jahren Alkoholabusus (2-23 Jahren). Sie hatten durchschnittlich 143 g reinen Alkohol/die getrunken. Die Diagnose einer Pankreatitis wurde 4.4 Jahre nach Beginn der Beschwerden (1-10 Jahre) gestellt.

Bei 75 Patienten (70%) war vor Feststellung der Pankreasverkalkungen bereits eine Pankreatitis bekannt. Die Erstdiagnose wurde nach einem Alkoholabusus von schätzungsweise 18.2 Jahren (3-33 Jahren) im Alter von 36.4 Jahren (21-50 Jahren) gestellt.

Bei 107 Patienten wurden erstmals im Alter von 41.3 Jahren (27-63 Jahren) Pankreasverkalkungen festgestellt. Zwei Patienten leugneten trotz des bewiesenen Gegenteils jeglichen Alkoholenuss. Die anderen 105 Patienten hatten 23 Jahre (6-44 Jahre) Alkoholabusus betrieben.

Der klinische Verdacht auf eine alkoholinduzierte Leberschädigung wurde durchschnittlich im Alter von 38.6 Jahren (25-62 Jahren) geäußert, nach einer Alkoholkonsum-Dauer von durchschnittlich 20.2 Jahren (3-44 Jahren).

Histologisch wurde dieser Verdacht nach einer Latenzzeit von nur 1.3 Jahren bei den inzwischen 39.9 Jahre (26-62 Jahre) alten Patienten gesichert, die 21.6 Jahre (6-44 Jahre) lang Alkohol getrunken hatten.

Bei den 30 Patienten mit einer beginnenden oder kompletten Leberzirrhose wurde diese im Alter von durchschnittlich 42.7 Jahren histologisch nachgewiesen, wobei 29 Patienten durchschnittlich 24.4 Jahre Alkoholabusus betrieben hatten und ein Patient jeglichen Alkoholgenuss verneinte.

Krankheitsverlauf	Patientenzahl	Alter	Alkoholkonsumdauer
Pankreatitische Symptome	16	30.4 J.	12.6 J.
Erstdiagnose einer Pankreatitis	75	36.4 J.	18.2 J.
Klin. Verdacht auf Leberschaden	107	38.6 J.	20.2 J. (105 Pat.)
Leberhistologie	107	39.9 J.	21.6 J. (105 Pat.)
Nachweis von Pankreasverkalkungen	107	41.3 J.	23.0 J. (105 Pat.)
Zeitpunkt unserer Untersuchung	107	41.8 J.	23.5 J. (105 Pat.)
Beginnende oder komplette Zirrhose	30	42.7 J.	24.4 J. (29 Pat.)

J.= Jahre

Tab.6: Krankheitsverlauf bei 107 Patienten mit alkoholinduzierter chronisch kalzifizierender Pankreatitis.

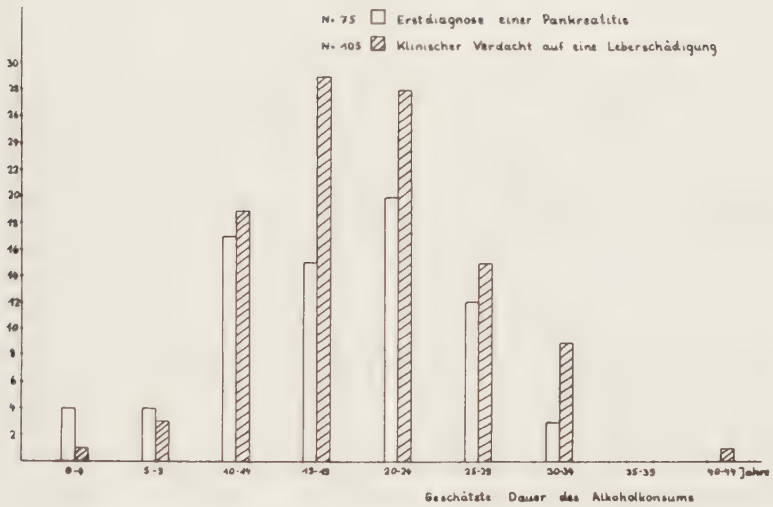


Abb.5: Vergleich zwischen der Alkoholkonsumdauer bis zur Erstdiagnose einer Pankreatitis und dem klinischen Verdacht auf eine Leberschädigung.

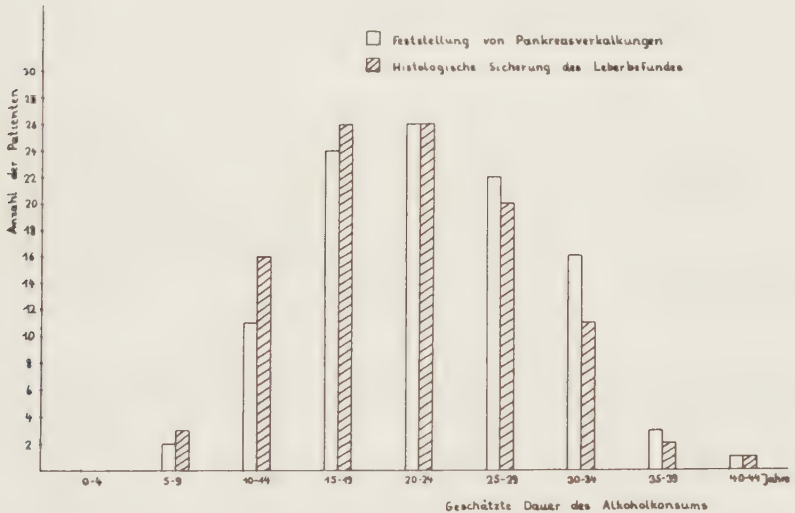


Abb.6: Vergleich zwischen der Alkoholkonsumdauer bis zur Feststellung von Pankreasverkalkungen und der histologischen Sicherung des Leberbefundes bei 105 Patienten.

a) Krankheitsverlauf bei Patienten mit Verkalkungen von einem Drittel des Pankreas

Da nach Literaturangaben das Risiko einer Leberzirrhose ca. 15 Jahre(46) nach Beginn der kalzifizierenden Pankreatitis anfängt, soll hier noch einmal genau auf den Krankheitsverlauf der 29 Patienten eingegangen werden, die zu Beginn ihrer Verkalkungen untersucht wurden.

Krankheitsverlauf	Patientenzahl	Alkoholkonsumdauer
Pankreatitische Symptome	8	13.0 Jahre
Erstdiagnose einer Pankreatitis	19	20.1 Jahre
Klin. Verdacht auf Leberschaden	29	20.4 Jahre
Leberhistologie	29	24.4 Jahre
Nachweis von Pankreasverkalkungen	29	25.0 Jahre
Zeitpunkt unserer Untersuchung	29	25.0 Jahre

Tab.7: Krankheitsverlauf bei 29 Patienten mit Verkalkungen von einem Drittel des Pankreas.

Bei 28% der insgesamt 107 Patienten, nämlich bei 30 Patienten, wurde eine beginnende oder komplette Leberzirrhose histologisch gesichert. Von den 29 Patienten mit Verkalkungen von einem Drittel des Pankreas wurde in 24% der Fälle, nämlich bei 7 Patienten, eine Zirrhose festgestellt. Eine Leberzirrhose tritt also weder gehäuft bei schweren Pankreasschäden, noch bevorzugt bei leichteren Pankreasschäden auf.

Krankheitsverlauf	Patientenzahl	Alter	Alkoholkonsumdauer
Erstdiagnose einer Pankreatitis	3	36.7 J.	19.0 J.
Klin. Verdacht auf Leberschaden	7	40.1 J.	22.1 J.
Histol. Sicherung der Zirrhose	7	44.4 J.	26.4 J.
Nachweis von Pankreasverkalkungen	7	45.7 J.	27.7 J.

Tab.8: Krankheitsverlauf bei 7 Patienten mit Verkalkungen von einem Drittel des Pankreas und einer beginnenden bzw. kompletten Zirrhose.

Bei nur 3 Patienten wurde vor dem radiologischen Nachweis von Pankreasverkalkungen eine Pankreatitis diagnostiziert. Diese trat durchschnittlich nach einer Alkoholkonsumdauer von 19 Jahren im Alter von 36.7 Jahren auf. Bei diesen Patienten wurde die Leberzirrhose durchschnittlich im Alter von 41.7 Jahren, nach 24 Jahren Alkoholabusus histologisch gesichert; Pankreasverkalkungen wurden nach durchschnittlich 24.7 Jahren Alkoholkonsum im Alter von 42.3 Jahren festgestellt d.h. die Leberzirrhose wurde bereits 5 Jahre nach dem ersten Auftreten einer Pankreatitis im Alter von ca. 42 Jahren nachgewiesen und zwar noch vor der radiologischen Sicherung von Pankreasverkalkungen. Bei der geringen Fallzahl ist dieses erstaunliche Ergebnis allerdings nicht verallgemeinerungsfähig.

b) Krankheitsverlauf bei Patienten mit leichten Leberschäden

Von den 43 Patienten, deren Leber nur geringe Schäden aufwies und histologisch daher der Gruppe 1 zuzurechnen war, wurden die 4 Patienten mit normalem Lebergewebe und 1 Patient, der jeglichen Alkoholgenuss verneinte, nicht berücksichtigt.

<u>Krankheitsverlauf</u>	<u>Patientenzahl</u>	<u>Alkoholkonsumdauer</u>
Pankreatitische Symptome	11	13.5 Jahre
Erstdiagnose einer Pankreatitis	29	16.5 Jahre
Klin. Verdacht auf Leberschaden	38	19.9 Jahre
Leberhistologie	38	21.9 Jahre
Nachweis von Pankreasverkalkungen	38	21.7 Jahre

Tab. 9: Krankheitsverlauf bei 38 Patienten mit der Leberhistologie-Gruppe 1 b.

3.2.4 Lokalisation und Ausmass der Pankreas- und Leberveränderungen

Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung war bei über der Hälfte der Patienten (57%) bereits das gesamte Pankreas verkalkt.

Ausmass der Pankreasverkalkungen	Patientenzahl	Prozentangabe
ein Drittel der Drüse	29	27%
Caput	26	24%
Cauda	3	3%
zwei Drittel der Drüse	17	16%
Caput und Corpus	9	8%
Corpus und Cauda	8	8%
die gesamte Drüse	61	57%

Tab.10: Ausmass der Pankreasverkalkungen bei 107 Patienten.

Die meisten Patienten zeigten nur leichte bis mittelschwere Leberveränderungen (72%). 4 Patienten wiesen histologisch normales Lebergewebe auf.

Leberveränderungen	Patientenzahl	Prozentangabe
Gruppe 1	43	40%
Gruppe 2	34	32%
Gruppe 3	18	17%
Gruppe 4	12	11%

Tab.11: Schweregrad der Leberveränderungen bei 107 Patienten.

Das Ausmass der Pankreasverkalkungen wurde dem Schweregrad der Leberveränderungen zugeordnet.

Von den Patienten mit histologisch unauffälligem Lebergewebe wurden bei einem Verkalkungen des Pankreaskopfes, bei den drei anderen Verkalkungen des gesamten Pankreas festgestellt.

Ausmass der Pankreasverkalkungen	Schweregrad der Leberveränderungen	Patientenzahl	Prozentangabe
ein Drittel der Drüse	Gruppe 1	12	11.2%
	Gruppe 2	10	9.4%
	Gruppe 3	4	3.7%
	Gruppe 4	3	2.8%
zwei Drittel der Drüse	Gruppe 1	5	4.7%
	Gruppe 2	6	5.6%
	Gruppe 3	3	2.8%
	Gruppe 4	3	2.8%
die gesamte Drüse	Gruppe 1	26	24.3%
	Gruppe 2	18	16.8%
	Gruppe 3	11	10.3%
	Gruppe 4	6	5.6%

Tab.12: Zuordnung der Leberhistologie zum Ausmass der Pankreasverkalkungen bei 107 Patienten.

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Ausmass der Pankreasverkalkungen und dem Schweregrad der Leberveränderungen.

3.2.5 Menge und Dauer des Alkoholkonsums

Die Menge des Alkoholkonsums wurde, wenn möglich, im persönlichen Gespräch erfragt und ansonsten schätzungsweise den Krankenblättern entnommen. Die Angaben der Patienten über die täglich getrunkene Alkoholmenge reichten von der völligen Verneinung (wobei diese beiden Patienten wiederholt alkoholisiert angetroffen wurden) bis zum Konsum von 450 g reinen Alkohols. Die Durchschnittsmenge lag bei 104 g reinem Alkohol/die, die durchschnittliche Zeitdauer bis zu unserer Untersuchung bei 23.5 Jahren.

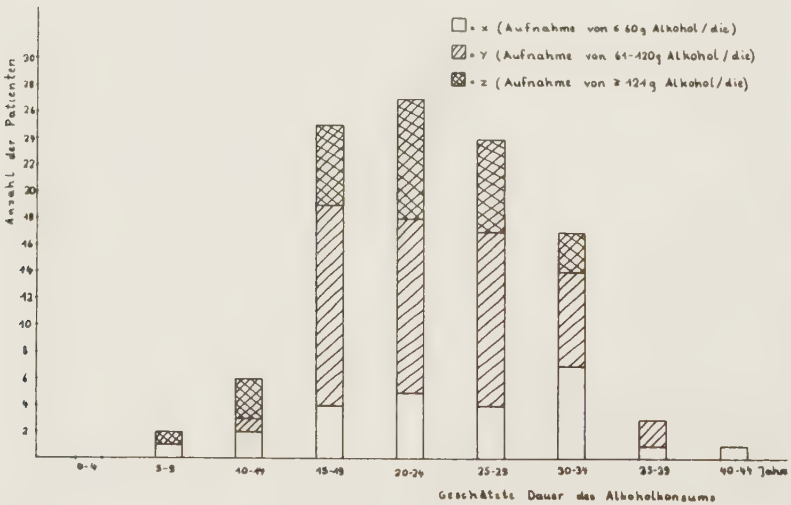


Abb.7: Menge und Dauer des Konsums reinen Alkohols bei 105 Patienten, berechnet nach den Angaben von Diem,K. und Bonte,W. (17,37).

Die geschätzte, reine Alkoholmenge in g/die und die Konsumdauer in Jahren wurden dem Ausmass der Pankreasverkalkungen zum Zeitpunkt unserer Untersuchung zugeordnet. Bei 29 Patienten (27%) war das Pankreas zu einem Drittel, bei 17 Patienten (16%) zu zwei Dritteln und bei 61 Patienten (57%) völlig verkalkt.

Ausmass der Pankreasverkalkungen	Alkoholmenge	Konsumdauer	Patientenzahl
a) ein Drittel der Drüse	x	≤ 9 Jahre	0
	x	10-14 Jahre	0
	x	15-19 Jahre	0
	x	20-24 Jahre	1
	x	25-29 Jahre	1
	x	≥30 Jahre	3
			5
	y	≤ 9 Jahre	0
	y	10-14 Jahre	0
	y	15-19 Jahre	4
	y	20-24 Jahre	5
	y	25-29 Jahre	2
	y	≥30 Jahre	3
			14
	z	≤ 9 Jahre	0
	z	10-14 Jahre	2
	z	15-19 Jahre	1
	z	20-24 Jahre	2
	z	25-29 Jahre	3
	z	≥30 Jahre	2
			10

Ausmass der Pankreasverkalkungen	Alkoholmenge	Konsumdauer	Patientenzahl
b) zwei Drittel der Drüse	x	≤ 9 Jahre	0
	x	10-14 Jahre	0
	x	15-19 Jahre	1
	x	20-24 Jahre	2
	x	25-29 Jahre	2
	x	≥ 30 Jahre	1
			6
	y	≤ 9 Jahre	0
	y	10-14 Jahre	0
	y	15-19 Jahre	0
	y	20-24 Jahre	2
	y	25-29 Jahre	4
	y	≥ 30 Jahre	1
			7
	z	≤ 9 Jahre	0
	z	10-14 Jahre	0
	z	15-19 Jahre	1
	z	20-24 Jahre	0
	z	25-29 Jahre	2
	z	≥ 30 Jahre	1
			4
c) die gesamte Drüse	x	≤ 9 Jahre	3
	x	10-14 Jahre	2
	x	15-19 Jahre	3
	x	20-24 Jahre	2
	x	25-29 Jahre	1
	x	≥ 30 Jahre	5
			16

Ausmass der Pankreasverkalkungen	Alkoholmenge	Konsumdauer	Patientenzahl
c) die gesamte Drüse	y	≤ 9 Jahre	0
	y	10-14 Jahre	1
	y	15-19 Jahre	11
	y	20-24 Jahre	6
	y	25-29 Jahre	7
	y	≥ 30 Jahre	5
			<u>30</u>
	z	≤ 9 Jahre	1
	z	10-14 Jahre	1
	z	15-19 Jahre	4
	z	20-24 Jahre	6
	z	25-29 Jahre	2
	z	≥ 30 Jahre	1
			<u>15</u>

x : ≤ 60 g reiner Alkohol/die

y : 61-120 g reiner Alkohol/die

z : ≥ 121 g reiner Alkohol/die

Tab.13: Menge und Dauer des Alkoholkonsums bei 105 Patienten.

Es zeigte sich keine Signifikanz zwischen dem Ausmass der Pankreasverkalkungen und der Menge bzw. Dauer des Alkoholkonsums.

3.2.6 Alkoholische Getränke

Bier wurde am meisten getrunken, erst in weitem Abstand folgten Most, Wein und Schnaps.

96 Patienten (90%) genossen den Hopfentrank, für 64 Patienten (60%) war Bier einziges oder Hauptgetränk. Wein wurde nur von 3 Patienten (2.8%) bevorzugt getrunken, Schnaps von 1 Patienten (0.9%). Jedoch wurde Wein von 35 Patienten (32.7%) , Schnaps von 22 Patienten (20.6%) neben anderen alkoholischen Getränken konsumiert.

<u>Alkoholika</u>	<u>Patientenzahl</u>	<u>Prozentangabe</u>
ausschliesslich Bier	47	43.9%
überwiegend Bier, wenig Schnaps oder Wein	17	15.9%
Bier und Schnaps	6	5.6%
Bier und Wein	9	8.4%
ausschliesslich Weinschorle	1	0.9%
überwiegend Wein, wenig Bier	2	1.9%
Wein und Schnaps	1	0.9%
überwiegend Schnaps, wenig Bier oder Wein	1	0.9%
Bier, Wein und Schnaps	9	8.4%
überwiegend Most	6	5.6%
überwiegend Kognak	1	0.9%
keine Angaben	7	6.5%

Tab.14: Art der alkoholischen Getränke bei 107 Patienten

Vergleich der alkoholischen Getränke mit dem Ausmass der Leber- und Pankreasveränderungen

Wegen der ansonsten zu geringen Fallzahl wurden nur die 64 Patienten (60%) mit überwiegendem Biergenuss, die 3 Patienten (2.8%) mit über-

wiegendem Weingenuss und die 6 Patienten (5.6%) mit überwiegendem Mostkonsum berücksichtigt.

Alkoholika	Ausmass der Pankreasverkalkungen	Patientenzahl	Prozentangabe ⁺
überwiegend Bier	ein Drittel der Drüse	18	62%
	zwei Drittel der Drüse	10	59%
	die gesamte Drüse	36	59%
überwiegend Wein	ein Drittel der Drüse	2	7%
	zwei Drittel der Drüse	0	0%
	die gesamte Drüse	1	2%
überwiegend Most	ein Drittel der Drüse	1	3%
	zwei Drittel der Drüse	1	6%
	die gesamte Drüse	4	7%

⁺ Prozentangabe der Gesamtzahl der Patienten mit jeweils Verkalkungen eines Drittels (29 Patienten), zweier Drittel (17 Patienten) und des gesamten Pankreas (61 Patienten).

Tab.15: Zuordnung einiger Alkoholika zum Ausmass der Pankreasverkalkungen.

Alkoholika	Schweregrad der Leberveränderungen	Patientenzahl	Prozentangabe ⁺
überwiegend Bier	Gruppe 1	26	60%
	Gruppe 2	25	74%
	Gruppe 3	7	39%
	Gruppe 4	6	50%

Alkoholika	Schweregrad der Leberveränderungen	Patientenzahl	Prozentangabe ⁺
überwiegend Wein	Gruppe 1	2	5%
	Gruppe 2	0	0%
	Gruppe 3	1	6%
	Gruppe 4	0	0%
überwiegend Most	Gruppe 1	1	2%
	Gruppe 2	1	3%
	Gruppe 3	2	11%
	Gruppe 4	2	17%

⁺ Prozentangabe der Gesamtzahl der Patienten mit histologischen Leber-Veränderungen der Gruppe 1 (43 Patienten), der Gruppe 2 (34 Patienten), der Gruppe 3 (18 Patienten) und der Gruppe 4 (12 Patienten).

Tab.18: Zuordnung einiger Alkoholika zum Schweregrad der Leberveränderungen.

Es liess sich keine Signifikanz feststellen zwischen der Art des alkoholischen Getränks und dem Ausmass der Pankreasverkalkungen bzw. Leberschäden.

a' Leber- und Pankreasschäden bei Patienten mit überwiegender Bierkonsum

Bei den 64 Patienten (60%), die bevorzugt Bier tranken, wurde das Ausmass der Leber- und Pankreasveränderungen verglichen mit dem der gesamten Patienten.

Alkoholika	Ausmass der Pankreasverkalkungen	Schweregrad der Leberveränderungen	erwartete reale Patientenzahl	
Bier	ein Drittel der Drüse	Gruppe 1	7	5
	ein Drittel der Drüse	Gruppe 2	6	9
	ein Drittel der Drüse	Gruppe 3	2	2
	ein Drittel der Drüse	Gruppe 4	2	2

Ausmass der Pankreasverkalkungen	Schweregrad der Leberveränderungen	erwartete reale Patientenzahl	
Bier	zwei Drittel der Drüse	Gruppe 1	3 4
	zwei Drittel der Drüse	Gruppe 2	4 4
	zwei Drittel der Drüse	Gruppe 3	2 1
	zwei Drittel der Drüse	Gruppe 4	2 1
Bier	die gesamte Drüse	Gruppe 1	16 17
	die gesamte Drüse	Gruppe 2	17 12
	die gesamte Drüse	Gruppe 3	7 4
	die gesamte Drüse	Gruppe 4	4 3

Tab.17: Zuordnung des Ausmasses der Pankreasverkalkungen zum Grad der Leberschädigung bei 64 Patienten mit überwiegendem Bierkonsum. Vergleich zwischen der realen und der erwarteten Zahl dieser Patienten.

Es zeigten sich keine auffallenden Unterschiede zwischen der realen und der erwarteten Patientenzahl bei der Zuordnung des Ausmasses der Pankreasverkalkungen zum Schweregrad der Leberveränderungen, d. h. Bier scheint weder mehr noch weniger zu schädigen als andere alkoholische Getränke.

b) Leber- und Pankreasschäden bei Patienten mit ausschliesslichem Bierkonsum

47 Patienten waren ausschliessliche Biertrinker mit einem geschätzten Alkoholkonsum von 81.2 g/die.

Pankreasverkalkungen: 29 aller 107 Patienten wiesen Verkalkungen von einem Drittel des Pankreas auf, das sind 27.1%; 27.1% der 47 ausschliesslichen Biertrinker ergäbe 13 Patienten. Es wurden jedoch 16 Patienten mit Verkalkungen von einem Drittel des Pankreas gefunden.

17 aller 107 Patienten hatten Verkalkungen von zwei Dritteln des Pankreas, also 15.9%; 15.9% der Biertrinker wären 8 Patienten. Es wurden jedoch 10 Patienten mit Verkalkungen von zwei Dritteln des Pankres gefunden.

59 aller 107 Patienten hatten Verkalkungen des gesamten Pankreas, das sind 55.1%; 55.1% der ausschliesslichen Biertrinker wären 26 Patienten. Es wurden jedoch nur 21 Patienten gefunden.

Leberschäden: 42 aller 107 Patienten zeigten Leberveränderungen der histologischen Gruppe 1, das sind 39.3%; 39.3% der 47 Patienten mit ausschliesslichem Bierkonsum wären 18 Patienten. Es wurden jedoch 19 Patienten gefunden.

34 aller Patienten zeigten Leberschäden der Gruppe 2, also 31.8%; 31.8% der ausschliesslichen Biertrinker wären 15 Patienten. Es wurden jedoch 18 Patienten gefunden.

17 aller Patienten hatten Leberschäden der Gruppe 3, das sind 15.9%; 15.9% der Biertrinker wären 7 Patienten. Es wurden jedoch nur 4 Patienten gefunden.

12 aller Patienten hatten Leberschäden der Gruppe 4, also 11.3%; 11.3% der ausschliesslichen Biertrinker wären 5 Patienten. Es wurden jedoch 6 Patienten gefunden.

Seurteilung:

Unter den 47 Patienten, welche ausschliesslich Bier als alkoholisches Getränk konsumierten, waren Patienten mit Verkalkungen von einem oder zwei Dritteln des Pankreas leicht überrepräsentiert, jene mit völlig verkalktem Pankreas leicht unterrepräsentiert.

Patienten mit Leberveränderungen der histologischen Gruppen 1, 2 und 4 waren leicht überrepräsentiert, jene mit Veränderungen der Gruppe 3 leicht unterrepräsentiert.

Die geringen Unterschiede weisen darauf hin, das Bier ebenso wenig oder viel schädigt wie andere alkoholische Getränke, dass also für das Ausmass der Leber- bzw. Pankreasschädigung nicht die Art des alkoholischen Getränkes, sondern die Menge des darin enthaltenen Aethanol von Bedeutung ist.

Da die Alkoholmenge der 47 Patienten mit ca. 80 g/die etwa 20% unter der konsumierten Durchschnittsmenge 104 g/die aller Patienten liegt, können jedoch keine verbindlichen Aussagen gemacht werden.

3.2.7 Laborbefunde

Bei allen 107 Patienten war die GPT kleiner als 200 IU / ml. Der von Cohen und Kaplan als Indikator für eine alkoholinduzierte Lebererkrankung beschriebene GOT/ GPT-Quotient war bei 66 Patienten ≥ 1 , bei 41 Patienten < 1 .

Bei 70 Patienten wurde das HB_s- Antigen festgestellt; bei 68 Patienten war es negativ, bei 2 positiv.

Diese beiden Patienten wiesen folgende Laborbefunde auf:

Name	GOT	GPT	G-GT	LAP	AP	LDH	GLDH	Bil.	CHE	G-Glob.
L.B.	106	105	520	60	9.8	239		3.65	1755	22 rel%
G.R.	85	100	295			181	10.2	1.12	2690	27 rel%

Bei L.B. fanden sich Verkalkungen des gesamten Pankreas, bei G.R. nur im Pankreaskopfbereich; beide Patienten hatten histologische Leberveränderungen der Gruppe 1.

3.2.8 Nebentbefunde

26mal wurden Veränderungen an der Schleimhaut des Oesophago-gastro-duodenaltraktes gefunden.

Nebentbefund	Patientenzahl	Nebentbefund	Patientenzahl
Ulcus ventriculi	7	Milzvenenthrombose	2
Ulcus duodeni	9	Milzfibrose	1
Ösophagitis-Gastritis-Duodenitis	9	Aszites	3
Mallory-Weiss-Syndrom	1	Coma hepaticum	1
Ungeklärte intestinale Blutung	1	Epileptische Anfälle	1
Oesophagusvarizen	6	Cholelithiasis	4

Tab.18: Nebentbefunde bei 107 Patienten.

3.2.9 Operationen

23mal war zum Zeitpunkt unserer Untersuchung bereits eine Operation am Pankreas vorgenommen worden, wobei es sich 11mal um resezierende Verfahren handelte.

<u>Operationstyp</u>	<u>Patientenzahl</u>
Pankreaskopfresektion	3
Pankreasschwanzresektion	3
Pankreasteilresektion	4
Whipple-Operation	1
Pankreatico-Duodenostomie	1
Pankreatico-Jejunostomie	3
Pankreas-Pseudocysten-Operation	2
Pankreas-Cysto-Duodenostomie	2
Pankreas-Cysto-Jejunostomie	4
Cholezystektomie	11
Cholezysto-Duodenostomie	1
Choledocho-Duodenostomie	1
Choledocho-Jejunostomie	1
Transduodenale Papillotomie	1
Transduodenale Papillenplastik	1
Magenresektion nach Billroth 2	3
Portocavaler Shunt	1

Tab.19: Operationen in der Anamnese der 107 Patienten.

4. DISKUSSION

4.1 Schweregrad der Leberschäden bei alkoholinduzierter kalzifizierender Pankreatitis

Von den 107 Patienten mit gesicherter alkoholinduzierter Pankreatitis zeigten nur 4 Patienten (3.7%) normales Lebergewebe, dagegen 12 Patienten (11.2%) bereits eine komplette und 18 Patienten (16.8%) eine beginnende Zirrhose.

Damit liegt die in dieser Untersuchung gefundene Häufigkeit der Leberzirrhose bei alkoholinduzierter Pankreatitis erheblich höher als die in den Untersuchungen von Sarles in Südfrankreich (110) und von Forell in Deutschland (46) gefundene Häufigkeit, welche nicht einmal 3% erreichte. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass nur Patienten mit der histologischen Sicherung des Leberbefundes in diese Untersuchung aufgenommen wurden, welche wiederum nur bei dem klinischen Verdacht auf eine Leberschädigung angeregt wurde; es handelt sich also bei dem vorliegenden Patientengut bereits um eine Selektion.

Dennoch belegen die beträchtlichen Zahlen einer schweren Leberschädigung bei bekannter Pankreatitis, dass Alkohol sowohl das Pankreas als auch gleichzeitig die Leber schädigt, und zwar bis zum Auftreten einer Zirrhose.

Daneben existiert eine grosse Anzahl von Bagatellbefunden der Leber bzw. geringen Schäden (40.2%), deren Träger offensichtlich eine viel stärkere Schädigung des Pankreas als der Leber erfahren.

Zwischen dem Ausmass der Pankreasverkalkungen und dem Schweregrad der Leberschädigung konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der alkoholinduzierten kalzifizierenden Pankreatitis fand Sarles

in Südfrankreich einen Anteil von Frauen von 7% (110), Vantini in Norditalien (128) und Dani in Brasilien (30) 11%.

Der bei der Durchsicht unserer Krankenakten gefundene Anteil von Frauen betrug ca. 10% und stimmt daher mit den obengenannten Untersuchungen überein, auch wenn wegen der fast durchgehend verweigerten Leberbiopsie nur eine einzige Patientin in diese Untersuchung aufgenommen werden konnte.

Auch das von uns gefundene Durchschnittsalter von 36.4 Jahren bei Erkrankungsbeginn bewegt sich in dem von anderen Autoren angegebenen Feld. So betrug es bei Sarles (110) 38.5 Jahre, bei Vantini (128) 36.9 Jahre und bei Dani (30) 38.2 Jahre.

4.3 Krankheitsverlauf

Durch den Alkoholabusus werden Leber und Pankreas gleichermassen geschädigt, auch wenn die durch die Leberschädigung verursachten Beschwerden anfangs geringer sind und daher der Verdacht erst später auf eine Lebererkrankung gelenkt wird.

Der Verdacht auf einen alkoholinduzierten Leberschaden wurde bei allen 107 Patienten durchschnittlich ca. 2 Jahre, bei den 29 Patienten mit Verkalkungen von nur einem Drittel des Pankreas ca. 4 Monate nach der Erstdiagnose einer Pankreatitis geäußert und bereits 1.4 Jahre später, im Alter von 40 Jahren, histologisch gesichert.

Das Alter der 12 Patienten mit kompletter Leberzirrhose betrug durchschnittlich 41 Jahre und differiert damit beträchtlich zu den 1973 von Stahlheber und Forell gemachten Angaben, wonach die Leberzirrhose eine Krankheit des 6. Lebensjahrzehnts ist (46).

Ebenfalls im Alter von 41 Jahren und damit weniger als 5 Jahre nach der Erstdiagnose einer Pankreatitis wurden Verkalkungen des Pankreas festgestellt, also etwas früher als in den Untersuchungsreihen von Marks (79, 80, 81), wo Verkalkungen 6-8 Jahre nach Erkrankungsbeginn auftraten.

4.4 Menge und Dauer des Alkoholkonsums

1976 wies Sarles nach, dass das relative Erkrankungsrisiko des Pankreas entsprechend der Menge des konsumierten Alkohols ansteigt (109). Bei dem Patientengut unserer Untersuchung fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Menge bzw. Dauer des Alkoholkonsums, was, zumindest teilweise, durch die (nach Aufgliederung des Ausmasses der Verkalkungen in drei Gruppen und in Jahre) geringen Fallzahlen zu erklären ist.

4.5 Art der alkoholischen Getränke

In der bisherigen Literatur liess sich kein Zusammenhang zwischen der Art der Alkoholika und dem Ausmass der Pankreasschädigung feststellen (84,112), was auch unsere Untersuchung bestätigt. Allein der Gehalt der Getränke an reinem Alkohol scheint die Entstehung einer Pankreas- bzw. Leberschädigung zu verursachen.

4.6 Laborbefunde

In einer von Cohen und Kaplan 1975 veröffentlichten Studie (26) war bei 91% der 107 Patienten mit alkoholischem Leberschaden der GOT/ GPT-Quotient grösser als 1 und bei nur 1% die GPT grösser als 300 Carmen Units im Gegensatz zu Patienten mit einer nicht durch Alkohol induzierten Lebererkrankung. Dies wurde 4 Jahre später durch eine Untersuchungsreihe von Levin bestätigt (71).

Bei unseren 107 Patienten war der GOT/ GPT-Quotient bei 38% kleiner als 1; die GPT lag immer unter 300 IU/ml.

Levin fand 1979 bei 20% von 145 Alkoholikern ein positives HB_{S} -Antigen, jedoch nur bei 1.5% der anderen hospitalisierten Patienten.

Von unseren 70 auf HB_{S} -Antigen untersuchten Patienten war es bei 2.9% positiv.

4.7 Begleiterkrankungen

a) Pankreas-Karzinom:

Das exokrine Pankreas-Karzinom tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf und erreicht seinen Häufigkeitsgipfel im 7. Lebensjahrzehnt.

Morphologisch handelt es sich meist um ein bindegewebsreiches, scirrhotisches Adenokarzinom. Es ist häufig im tiefen Pankreaskopfbereich lokalisiert, geht von den kleinen Gängen aus und metastasiert bevorzugt perineural (14,76,82).

Die wichtigste diagnostische Massnahme ist die ERCP, die kombiniert mit der zytologischen Untersuchung auf Tumorzellen und evt. auch der immunologischen Bestimmung auf CEA und onkofoetalem Protein im Pankreassaft eine Treffsicherheit von bis zu 100% erreichen soll (55). Bei den endokrin-aktiven Tumoren wurde als Indikator eine Erhöhung des pankreatischen Polypeptids festgestellt (34,35). Trotz der Treffsicherheit der ERCP liegen in 85% der Fälle zum Zeitpunkt der Entdeckung bereits Metastasen vor, da die Mehrzahl der mit dieser Methode diagnostizierten Karzinome grösser als 1.5 cm sind (5,60,133). Die Fünfjahres-Ueberlebensrate ist daher mit ca. 1% äusserst ungünstig (45).

Das Pankreas-Karzinom findet sich mit einer Häufigkeit von 1.2% im Sektionsgut (12).

Auf dem Boden einer alkoholinduzierten chronisch kalzifizierenden Pankreatitis entstandene Karzinome wurden mit einer Häufigkeit von 2% in Frankreich (110), von 1.5% in Italien (128) und von 3.3% in Brasilien (30) festgestellt.

Von den 109 Patienten unserer Untersuchung mit alkoholinduzierter Pankreatitis hatten 2 Patienten ein Pankreaskarzinom (1.8%).

b) Gastroduodenalulcera:

Diese wurden von Sarles in Frankreich (110) mit einer Häufigkeit von 2%, von Vantini in Italien (128) zu 3% und von Dani in Brasilien (30) zu 4.3% gefunden.

In unserem Patientengut lag die Häufigkeit von Gastroduodenalulcera bedeutend höher, nämlich bei 15%.

Bei 3 Patienten (2.8%) wurden gastrointestinale Blutungen beobachtet, was innerhalb der in Italien (2.2%) und Frankreich (9%) gefundenen Werte liegt (110,128).

c) Cholelithiasis:

Diese wurde bei 4 unserer Patienten (3.7%) festgestellt und stimmt mit den Literaturangaben überein, welche allerdings beträchtlich differieren. So wurde als Begleiterkrankung einer alkoholinduzierten Pankreatitis eine Cholelithiasis in Frankreich (110) in 2%, in Brasilien (30) in 3.3%, in Südafrika (83) in 7% und in Italien (128) sogar in 13.6% der Fälle nachgewiesen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten, einleitenden Teil dieser Arbeit wurde versucht,

- a) Ursachen des Alkoholismus und seine Erscheinungsformen in den verschiedenen Ländern darzustellen,
- b) die Wirkungen von Alkohol auf den Intermediärstoffwechsel zu beschreiben,
- c) die chronisch kalzifizierende Pankreatitis nach ihrer Aetiologie in die verschiedenen Formen einzuteilen und
- d) die durch chronischen Alkoholabusus entstehenden Leber- und Pankreas-schäden zu charakterisieren.

Im zweiten Teil stellten wir 110 Patienten mit radiologisch nachgewiesenen Pankreasverkalkungen vor, welche zwischen 1969 und 1981 in der Stoffwechselklinik Bad Mergentheim behandelt wurden. Davon wiesen eine Patientin bei völliger Alkoholabstinenz eine Pankreastuberkulose, zwei Patienten mit einer alkoholischen Pankreatitis ein Pankreaskarzinom (1.8%) auf.

Bei den verbleibenden 107 Patienten handelte es sich ausschliesslich um Patienten mit alkoholinduzierter Pankreatitis und einem histologisch gesicherten Leberbefund.

4 Patienten (3.7%) zeigten normales Lebergewebe; 39 Patienten (36.5%) hatten eine leichte, 34 Patienten (31.8%) eine mittelschwere Leberschädigung, 18 Patienten (16.8%) eine beginnende und 12 Patienten (11.2%) eine komplette Zirrhose.

Die Zirrhose-Häufigkeit von 11.2% liegt erheblich höher als die bei kalzifizierender Pankreatitis bisher in Europa veröffentlichten Werte von bis zu 3%. Es schliessen sich so keineswegs, wie mitunter angenommen, alkoholinduzierte Leber- und Pankreaserkrankungen gegenseitig aus, sondern sie können zeitlich etwa parallel auftreten, wobei der Verdacht auf eine Leberschädigung wegen des anfangs geringen oder fehlenden Beschwerdebildes erst spät geäussert wird.

Bei unserer Untersuchungsreihe fällt neben dem gehäuften Auftreten von gravierenden Leberschäden (fast 30%) ein noch grösserer Prozentsatz mit Bagatellbefunden der Leber (über 40%) auf.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmass der Pankreasverkalkungen und dem Schweregrad der Lebererkrankung fand sich nicht; ebenso wenig fand sich eine Relation zwischen kompletten alkoholischen Leberzirrhosen und der Ausdehnung von radiologisch sichtbaren Pankreasverkalkungen. Aus bislang nicht sicher geklärten Gründen (Genetik? Enzymausstattung? Ernährungsgewohnheiten?) toleriert die Leber eines Teils der Kranken mit kalzifizierender Pankreatitis einen regelmässig und lange durchgeführten Alkoholkonsum. Bei einem anderen Teil treten gleichermassen gravierende Organschäden an Pankreas und Leber auf.

Bei der Suche nach zusätzlichen zirrhopogenen Faktoren fanden wir nur bei 2 Patienten (2.9%) das HB_S-Antigen als Marker einer chronischen Hepatitis B - Virusinfektion positiv.

Wie in anderen Untersuchungsreihen auch, lag der Erkrankungsbeginn an chronisch kalzifizierender Pankreatitis bei durchschnittlich 36 Jahren. Vorausgegangen war ca. 18 Jahre lang ein Alkoholkonsum von schätzungsweise 104 g täglich. Pankreasverkalkungen wurden erstmals mit ca. 41 Jahren festgestellt. Beginnende und komplette Leberzirrhosen wurden durchschnittlich mit 43 Jahren histologisch gesichert.

Für das Ausmass der Pankreas- und Leberschäden scheint nicht die Art des alkoholischen Getränks, sondern die Menge des Äthylalkohols massgeblich zu sein.

Abgesehen von dem gehäuften Auftreten von Ulcera des Gastrointestinaltraktes (15%), unterscheiden sich die Begleiterkrankungen bei alkoholinduzierter Pankreatitis dieser Untersuchungsreihe (Pankreaskarzinom 1.8%, Cholelithiasis 3.7%) nur unwesentlich von den Angaben anderer Studien.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Amman, R.W.: Diagnose und Differentialdiagnose der Pankreatitis-
klinisch-biochemisches Verlaufsprofil und endoskopische
retrograde Pankreatikographie.
Leber Magen Darm 6, 4 (1976), 217-226.
- 2 Amman, R.W.: Langzeitverlauf und Therapie der chronisch-rezidivie-
renden Pankreatitis.
Der Internist 20 (1979), 392-226.
- 3 Amman, R.W.: Zur Klinik und Differentialdiagnose der chronischen
Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 110 (1980), 1322-1327.
- 4 Amman, R.W., Largiadèr, F., Akovbiantz, A.: Pain Relief by Surgery in
Chronic Pancreatitis.
Relationship between Pain Relief, Pancreatic Dysfunc-
tion and Alcohol Withdrawal.
Scand. J. Gastroent. 14 (1979), 209-215.
- 5 Anacker, H.: Röntgenologische Pankreasdiagnostik.
Med. Klin. 70, 21 (1975), 915-925.
- 6 Anacker, H., Heller, H.-J. et al.: Die Computer-Tomographie des Pankreas.
Dtsch. med. Wschr. 102, 1 (1977), 35-38.
- 7 Ashley, M.J., Olin, J.S. et al.: Morbidity in Alcoholics.
Arch. Intern. Med. 137 (1977), 883-887.
- 8 Baldus, W.P.: Cirrhosis: Alcohol and Outlook.
Dig. Dis. 23, 10 (1978), 865-866.

- 9 Bank, S., Marks, I.N.: Precalcific Pancreatitis.
S. Afr. Medical Journal 46 (1972), 2093-2097.
- 10 Baraona, E., Leo, M.A. et al.: Alcoholic Hepatomegaly:
Accumulation of Protein in the Liver.
Science 190, (1975), 794-795.
- 11 Baraona, E., Leo, M.A. et al.: Pathogenesis of Alcohol-Induced
Accumulation of Protein in the Liver.
The J. of Clin. Investigation 60, (1977), 546-554.
- 12 Becker, V.: Pankreas-Carcinom. Pathologisch-anatomische Grundlagen.
Langenbecks Arch. Chir. 339, Springer-Verlag (1975)
219-227.
- 13 Becker, V.: Allgemeine Pathologie der Bauchspeicheldrüse. 3-53.
Tumoren des Pankreas. 1007-1104.
In: Handbuch der Inneren Medizin Band 3, Teil 6.
Herausgeber: Forell, M.M.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1976).
- 14 Becker, V.: Carcinoma of the Pancreas and Chronic Pancreatitis -
A Possible Relationship.
Acta-Hepato-Gastroenterol. 25 (1978), 257-259.
- 15 Bieler, M., Hammer, B.: Eine Schweizer Familie mit hereditärer
chronisch-rezidivierender verkalkender Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 107, 29 (1977), 1035-1040.
- 16 Böcker, W., Seifert, G.: Zur Pathologie der Alkohol-Pankreatitis.
Häufigkeit, Klassifikation, Pathogenese.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 803-808.

- 17 Bonte,W.: Begleitsubstanzen deutscher und ausländischer Biere.
In: Blutalkohol. Alcohol, Drugs and Behavior. Band 16.
Steintor Verlag Hamburg (1979), 123.
- 18 Bornmann,P.C., Marks,I.N. et al.: Is pancreatic duct obstruction or stricture a major cause of pain in calcific pancreatitis?
Br. J. Surg. 67 (1980), 425-428.
- 19 Borowsky,S.A., Strome,S., Lott,E.: Continued Heavy Drinking and Survival in Alcoholic Cirrhotics.
Gastroenterology 80, 6 (1980), 1405-1409.
- 20 Bourry,J., Sarles,H.: Hepatic lesions and chronic pancreatitis.
Gastroenterol. Clin. Biol. 3, 3 (1979), 161.
- 21 Brozinsky,S., Mallaiah,L. et al.: Marked Elevation of Transaminases and Alkaline Phosphatase during Asymptomatic Cholangitis Associated with Calcific Pancreatitis-induced Common Bile Stricture.
Am. J. Gastroenterol. 73, 5 (1980), 437-440.
- 22 Bruun,K., Edwards,G. et al.: Alcohol control policies in public health perspective.
Verlag Aurasen Kirjapaino Forssa (1975), 54-59.
- 23 Capone,R.R., Buhac,I. et al.: Resistant Ascites in Alcoholic Liver Cirrhosis.
Dig. Dis. 23, 10 (1978), 867-871.
- 24 De Caro,A., Lohse,J., Sarles,H.: Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis.
Biochem. and Biophys. Res. Comm. 87, 4 (1979), 1176-1182.

- 25 Clain, J.E., Barbezat, G.O., Marks, I.N.: Exocrine pancreatic enzyme and calcium secretion in health and pancreatitis.
Gut 22 (1981), 355-358.
- 26 Cohen, J.A., Kaplan, M.M.: The SGOT/SGPT Ratio in Liver Disease.
Gastroenterol. 69 (1975), 813.
- 27 Colomb, E., Estevenon, J.P. et al.: Comparison of Normal Human Pancreatic Juice and Pancreatic Juice from Patients with Chronic Calcifying Pancreatitis:
Characterization of a Protein Present in Chronic Calcifying Pancreatitis.
In: Selected Abstracts of the Research Forum of the Société Nationale Française de Gastroentérologie.
Dig. 9 (1973), 74.
- 28 Comfort, M.W., Steinberg, A.G.: Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis.
Gastroenterol. 21, 1 (1952), 54-63.
- 29 Conference, D.: Ethanol, the Liver and the Gastrointestinal Tract.
Ann. of Internal Medicine 95 (1981), 198-211.
- 30 Dani, R., Nogueira, C.E.D.: Chronische kalzifizierende Pankreatitis in Brasilien.
Eine Analyse von 92 Fällen.
Leber Magen Darm 6, 5 (1976), 272-275.
- 31 Daveluy, P., Dedieu, P. et al.: Pronostic de la cirrhose alcoolique.
Méd. Chir. Dig. 9 (1980), 93-98.

- 32 DeLuca, J.R. (Editor): Alcohol and Health.
Fourth Special Report to the U.S. Congress
from the Secretary of Health and Human Services.
Washington, U.S. Government Printing Office (1981), 33.
- 33 Demling, L.: Fünf Jahre ERCP - Pro und Contra.
Dtsch. med. Wschr. 101, 20 (1976), 797-798.
- 34 Domschke, W.: Bedeutung der gastrointestinalen Hormone für die
gastroenterologische Praxis.
Fortschr. Med. 96, 14 (1978), 739-742.
- 35 Domschke, W. und Domschke, S.: Neue Aspekte gastrointestinaler Hormone.
Fortschr. Med. 95, 14 (1977), 967-971.
- 36 Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren: Zahlen zur Gefährdung
durch Alkohol, Tabak, Rauschmittel und Medikamente.
Informationsdienst 1/2, 34, 9.
- 37 Diem, K., Lertner, C.: Wissenschaftliche Tabellen.
Documenta Geigy; Thieme Verlag Stuttgart (1975), 505.
- 38 Dreiling, D.A., Bordale, O.R. et al.: State of the Art.
Update: Big duct, little duct or toxic metabolic
pathogenesis of pancreatitis.
Am. J. Gastroenterol. 71, 4 (1979), 424-426.
- 39 Drescher, M., Ohlen, J., Ley, H.: Pathogenese alkoholbedingter Leberschäden.
Fortschr. Med. 98, 24 (1980), 911-952.
- 40 Dürr, H.K.: Alkoholschädigung des Pankreas.
Der Internist 19 (1978), 123-130.

- 41 Durbec, J.P., Bidart, J.-M., Sarles, H.: Etude des Variations du Risque de Cirrhose du Foie en Fonction de la Consommation d'Alcool. Gastroenterol. Clin. Biol. 3 (1979), 725-734.
- 42 Feinman, L., Lieber, C.S.: Hepatic Collagen Metabolism: Effect of Alcohol Consumption in Rats and Baboons. Science 176 (1972), 795.
- 43 Feuerlein, W.: Alkoholismus - Missbrauch und Abhängigkeit. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1975), 8-57.
- 44 Figarella, C.: La lactoferrine dans les pancréatites chroniques calcifiantes. Hypothèse pour le rôle biologique de la protéine. Gastroenterol. Clin. Biol. 4 (1980), 631-635.
- 45 Forell, M.M.: Diagnostisches Vorgehen bei der chronischen Pankreatitis unter Berücksichtigung der Aussagekraft der einzelnen Methoden. Der Internist 20, (1979), 360-366.
- 46 Forell, M.M., Stahlheber, H.: Die alkoholische Pankreatitis. Med. Klin. 68 (1973), 1497-1499.
- 47 Galambos, J.T.: Natural History of Alcoholic Hepatitis. Histological changes. Gastroenterol. 63, 6 (1972), 1026-1035.
- 48 Galambos, J.T.: Cirrhosis. In: Major Problems in Internal Medicine. W.B. Saunders Company Philadelphia-London-Toronto Vol. 13 (1979), 26-91.

- 49 Galdi,Z., Hun,N. et al.: Zur praxisnahen Therapie von Alkohol-Schäden der Leber.
Fortschr. Med. 98, 20 (1980), 789-794.
- 50 Gall,F., Stadelmann,O.: Operative Behandlung der chronischen Pankreatitis.
Fortschr. Med. 95, 15 (1977), 1023-1028.
- 51 Gastard,J., Joubaud,F. et al.: Etiology and Course of Primary Chronic Pancreatitis in Western France.
Dig. 9 (1973), 416-428.
- 52 Gerchow,J., Heberle,B.: Alkohol - Alkoholismus.
Neuland Verlagsgesellschaft Hamburg (1980), 97-98.
- 53 Girard,R.M., Dubé,S., Archambault,A.P.: Hereditary pancreatitis: report of an affected canadian kindred and review of the disease.
CMA Journal 125 (1981), 576-580.
- 54 Goebell,H., Singer,M.V.: Alkohol und Pankreas.
In: Alkohol und Organschäden.
Herausgeber: Teschke,R., Lieber,C.S.
Verlag G. Witzstrock Baden-Baden-Köln-New York (1981),
111-123.
- 55 Goodale,R.L., Condie,R.M. et al.: Clinical and Secretory Differences in Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis.
Ann. Surg. 194, 2 (1981), 193-198.
- 56 Guerre,J., Pequignot,H.: Etude histologique du foie.
Méd. Chir. Dig. 6 (1977), 173-175.

- 57 Gullo,L., Sarles,H. et al.: Pancreatic secretion of calcium in healthy subjects and various diseases of the pancreas.
Rendic. Gastroenterol. 6 (1974), 35-44.
- 58 Hackl,H.: Zusammenhänge zwischen Todesfällen an Leberzirrhose und durchschnittlichem Alkoholkonsum.
Med. Welt 31, 46 (1980), 1662-1663.
- 59 Keller,A.: Alcoholic Beverages and Carcinogenesis.
New York State J. of Med. 80 (1980), 1245-1250.
- 60 Klapdor,R., Pietsch,H., Schreiber,H.W.: Diagnostik des Pankreaskarzinom.
Med. Welt 30, 34 (1979), 1217-1223.
- 61 Klatskin,G.: Alcohol and its relation to liver damage.
Gastroenterol. 41 (1961), 443-448.
- 62 Klatskin,G.: Prognosis of Alcoholic Cirrhosis in Relation to Alcohol Withdrawal and Stage of the Disease.
In: Alkohol and Leber.
Herausgeber: Gerok,W.,Sickinger,K.,Hennekeuser,H.H.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York (1971),
449-453.
- 63 Köhn,K.: Der primäre Leberkrebs.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955).
- 64 Kreel,L.: Computed tomography of the pancreas.
Acta Gastro-Enterologica Belgica 41 (1978), 623-634.
- 65 Lackner,K., Frommhold,H. et al.: Wertigkeit der Computertomographie und der Sonographie innerhalb der Pankreasdiagnostik.
Fortschr. Röntgenstr. 132, 5 (1980), 509-513.

- 66 Langness,U.: Hepatische Fibrose bei chronischer Alkoholschädigung.
Fortschr. Med. 98, 24 (1980), 920-923.
- 67 Leger,L., Soprani,A. et al.: Hyperplasie nerveuse paradoxale et
hyalinose des flots de Langerhans dans une pancréatite
chronique indolore.
La Nouvelle Presse médicale 6, 3 (1977), 197.
- 68 Lehnert,P.: Aetiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis.
Internist 20 (1979), 321-330.
- 69 Leibach,W.K.: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Alkohol-Leberschäden.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 1435-1436.
- 70 Leibach,W.K.: Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the
volume of alcohol abuse.
Ann. New York Academy of Science 252 (1975), 85-103.
- 71 Levin,D.M., Baker,A.L.: Nonalcoholic Liver Disease.
Overlooked Causes of Liver Injury in Patients with
Heavy Alcohol Consumption.
Am. J. of Med. 66 (1979),429-434.
- 72 Lieber,C.S.: Pathogenese alkoholbedingter Leberschäden.
Leber Magen Darm 9, 4 (1979), 157-170.
- 73 Lieber,C.S.: Ethanol and the liver: a decreasing "threshold" of
toxicity.
Am. J. of Clin. Nutrition 32 (1979), 1177-1180.
- 74 Lieber,C.S.: Metabolic Effects of Ethanol on the Liver and Other
Digestive Organs.
Clinics in Gastroenterol. 10, 2 (1981), 312-336.

- 75 Lieber,C.S.: Alkohol und Intermediärstoffwechsel.
In: Alkohol und Organschäden.
Herausgeber: Teschke,R., Lieber,C.S.
Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden-Köln-New York,
(1981), 39-63.
- 76 Löffler,A., Stadelmann,O. et al.: Diagnostik des Pankreaskarzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 99, 40 (1974), 1976-1983.
- 77 Logan,A., Schlicke,C.P., Manning,G.B.: Familial Pancreatitis.
Am. J. of Surg. 115 (1968), 112-117.
- 78 Kaess,H.: Zur Pathogenese von Pankreasverkalkungen bei chronisch
alkoholischer Pankreatitis.
In: Fortschritte in der Inneren Medizin.
Herausgeber: Kommerell,P., Hahn,P., Kübler,W., Mörl,H.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1982),
222-225.
- 79 Lohse,J., De Caro,A., Sarles,H.: Partial characterization of a protein
isolated from human pancreatic stones.
Gastroenterol. Clin. Biol. 3 (1979), 308.
- 80 Lohse,J., Vérine,H.J., Sarles,H.: Studies on Pancreatic Stones.
In vitro Dissolution.
Dig. 21 (1981), 125-132.
- 81 Maier,K.P., Seitzer,G. et al.: Verlaufsformen alkoholischer Leberer-
krankungen.
Klin. Wschr. 57 (1979), 311-317.

- 82 Mainz,D., Webster,P.D.: Pancreatic Carcinoma.
A Review of Etiologic Considerations.
Dig. Dis. 19, 5 (1974), 459-464.
- 83 Marks,I.N., Bank,S., Louw,J.H.: Chron. Pancreatitis in the Western Cape.
Dig. 9 (1973), 447-453.
- 84 Marks,I.N., Bank,S., Barbezat,G.O.: Alkoholpankreatitis - Aetiologie,
klinische Formen, Komplikationen.
Leber Magen Darm 6, 5 (1976), 257-270.
- 85 Marks,I.N., Girdwood,A.H. et al.: The Prognosis of Alcohol-Induced
Calcific Pancreatitis.
S. Afr. Med. J. 57 (1980), 640-643.
- 86 Mezey,E., Potter,J.J. et al.: Changes in Hepatic Collagen Metabolism in
Rats Produced by Chronic Ethanol Feeding.
Laboratory Investigation 36, 2 (1977), 206-214.
- 87 Mörl,M.: Die Alkoholkrankheit.
Med. forum, Sonderheft (1980).
- 88 Mörl,M., Küntzel,W.: Organische Komplikationen der Alkohol-Krankheit.
Fortschr. Med. 96, 18 (1978), 947-951.
- 89 Morgan,M.Y., Sherloch,S.: Sex-related differences among 100 patients
with alcoholic liver disease.
Br. Med. J. 1 (1977), 939-941.
- 90 Nakamura,K., Sarles,H., Payan,H.: Three-dimensional reconstruction of
the pancreatic ducts in chronic pancreatitis.
Gastroenterol. 62, 5 (1972), 942-949.

- 91 Noronha,M., Bordalo.O., Dreiling,D.A.: Alcohol and the Pancreas.
Am. J. Gastroenterol. 76, 2 (1981), 120-124.
- 92 Nwokolo,C., Oli,J.: Pathogenesis of juvenile tropical pancreatitis syndrome.
The Lancet 1 (1980), 456.459.
- 93 Pande,N.V., Resnick,R.H. et al.: Cirrhotic portal Hypertension:
Morbidity of continued alcoholism.
Gastroenterol. 74, 1 (1978), 64-69.
- 94 Pantoja,J.L., Renner,I.G.: Chronic Calcifying Pancreatitis (CCP) with
Main Duct Obstruction (MDO).
Prevalence and Associations in a Retrospective Autopsy
Series.
Clin. Res. 27 (1979), 28 A.
- 95 Payan,H., Sárles,H. et al.: Study of the histological features of
chronic pancreatitis by correspondance analysis.
Identification of chronic calcifying pancreatitis as an
entity.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 17 (1972), 663-670.
- 96 Pettigrew,N.M., Russell,R.I. et al.: Evidence for a Role of Hepatitis
Virus B in Chronic Alcoholic Liver Disease.
The Lancet 7 (1972), 724-725.
- 97 Phillip,J., Schmid,A.: Chronische Pankreatitis - konservative versus
operative Therapie unter prognostischen Aspekten.
Fortschr. Med. 95, 30 (1977), 1875-1880.
- 98 Pitchumoni,C.S., Sonnenshein,M. et al.: Nutrition in the pathogenesis
of alcoholic pancreatitis.
The Am. J. of Clin. Nutrition 33 (1980), 631-636.

- 99 Popper,H., Lieber,C.S.: Histogenesis of Alcoholic Fibrosis and Cirrhosis in the Baboon.
Am. J. of Pathology 98, 3 (1980), 695-710.
- 100 Resnick,R.H., Boitnoit,J. et al.: Preliminary Observations of d-Penicillamine. Therapy in Acute Alcoholic Liver Disease.
Dig. 11 (1974), 257-265.
- 101 Rosenberger,J., Stock,W. et al.: Spätergebnisse nach organerhaltenden und resezierenden Eingriffen wegen chronischer Pankreatitis.
Leber Magen Darm 10, 1 (1980), 22-27.
- 102 Salaspuro,M.P., Ross,W.A. et al.: Attenuation of the ethanol induced hepatic redox change after chronic alcohol consumption: mechanism and metabolic consequences.
Gastroenterol. 75 (1978), 986.
- 103 Sandritter,D.W.: Histopathologie, Kapitel 5: Leber.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York (1975), 117-139.
- 104 Sarles,H.: An International Survey on Nutrition and Pancreatitis.
Dig. 9 (1973), 389-403.
- 105 Sarles,H.: Chronic calcifying pancreatitis - chronic alcoholic pancreatitis.
Gastroenterol. 66, 4 (1974), 604-616.
- 106 Sarles,H., Sarles,J.-C. et al.: Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis.
Gut 6 (1965), 545-559.

- 107 Sarles,H., Lebreuil,G. et al.: A comparison of alcoholic pancreatitis
in rat and man.
Gut 12 (1971), 377-388.
- 108 Sarles,H., Tiscornia,J., Sahel,J.: Aetiologie und Pathogenese der
chronischen Pankreatitis.
Leber Magen Darm 6, 4 (1976), 206-209.
- 109 Sarles,H., Cros,R.C. et al.: Quantity of alcohol consumption and risk
of chronic pancreatitis.
Scand. J. Gastroenterol. 11, Suppl.41 (1976), 45.
- 110 Sarles,H., Sahel,J.: Die chronisch kalkifizierende Pankreatitis.
In: Handbuch der Inneren Medizin, Band 3, Teil 6
Herausgeber: Forell,M.M.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1976),
738-810.
- 111 Sarles,H., Sahel,J., Laugier,R.: Traitement des pancréatites calcifiantes
chroniques par l'administration orale prolongée de citrate.
Gastroenterol. Clin. Biol. 3 (1979), 615-620.
- 112 Sarles,H., Cros,R.C., Bidart,J.M. et al.: A Multicenter Inquiry into
the Etiology of Pancreatic Diseases.
Dig. 19 (1979), 110-125.
- 113 Sato,T., Saitoh,Y.: Familial chronic pancreatitis associated with
pancreatic lithiasis.
The Am J. of Surg. 127 (1974), 511-517.
- 114 Selmaier,H., Thaler,H.: Klinik und Morphologie der Alkohol-Schädigung
der Leber.
Fortschr. Med. 98, 24 (1980), 924-927.

- 115 Seymour,M.S.: Lipid and Lipoprotein Abnormalities in Alcoholic Liver Disease.
Circulation 64, Suppl. 3 (1981), 72-84.
- 116 Soterakis,J., Resnick,R.H., Iber,F.L.: Effect of Alcohol Abstinence on Survival in Cirrhotic Portal Hypertension.
The Lancet 2 (1973), 65-67.
- 117 Spritz,N.: Review of the evidence linking alcohol consumption with liver disease and atherosclerotic disease.
The Am. J. of Clin. Nutrition 32 (1979), 2734-2738.
- 118 Stock,K.-P., Riemann,J.F. et al.: Tuberculosis of the Pancreas.
Endoscopy 13 (1981), 178-180.
- 119 Strum,W.B.: Chronic Pancreatitis.
Ann. of Internal Med. 74, 2 (1971), 264-277.
- 120 Teschke,R.: Leberschäden durch Alkohol.
Fortschr. Med. 98, 23 (1980), 901-904.
- 121 Teschke,R.: Therapie alkoholbedingter Leberschäden.
Dtsch. med. Wschr. 105 (1980), 1336-1338.
- 122 Teschke,R.: Alkohol und Leber.
In: Alkohol und Organschäden.
Herausgeber: Teschke,R., Lieber,C.S.
Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden-Köln-New York,
(1981), 89-110.

- 123 Teschke,R., Lieber,C.S.: Biochemie und Pathophysiologie des Alkohol-metabolismus.
In: Alkohol und Organschäden.
Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden-Köln-New York,
(1981), 19-38.
- 124 Thaler,H.: Die Alkoholhepatitis.
Ist sie ausschliessliche Ursache einer Alkoholzirrhose?
Der Internist 20 (1979), 179-184.
- 125 Van Thiel,D.H.; Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Chronic Alcoholism.
Gastroenterol. 81 (1981), 594-615.
- 126 Tygstrup,N., Juhl,E.: The Treatment of Alcoholic Cirrhosis.
The Effect of Continued Drinking and Prednisone on Survival.
In: Alcohol und Leber.
Herausgeber: Gerok,W., Sickinger,K., Hennekeuser,H.H.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York (1971),
119-126.
- 127 Vakil,B.J.: Chronische Pankreatitis in Indien.
Leber Magen Darm 6, 5 (1976), 276-281.
- 128 Vantini,I., Piubello,W. et al.: Chronic Pancreatitis in North-East Italy:
A Clinical and Pathological Study.
Acta Hepato-Gastroenterol. 25, 2 (1978), 130-135.
- 129 Van Waes,L., Lieber,C.S.: Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver: an index of progressive liver injury.
Gastroenterol. 73, 4 (1977), 646-650.

- 130 Wenz,W. Scholz,R.: Pankreaskarzinom: röntgenologische Befunde.
Diagnostik 17, 11 (1978), 430-432.
- 131 World Health Organization: Prevention of alcohol-related problems;
national and sub-national profiles of alcohol use,
alcohol-related problems and preventive measures,
policies and programmes.
Herausgeber: Moser,J.
Division of Mental Health, WHO, Genf (1980), 1-25.
- 132 World Health Organization: Figures originating from the Dutch
Destilleries Association (1982).
- 133 Wurbs,D., Hoffmann,L. et al.: Endoskopische Diagnostik und Therapie
bei Karzinomen des Pankreas und der Papilla Vateri.
In: Fortschritte der gastroenterologischen Endoskopie.
Herausgeber: Lindner,A.H.
Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden-Brüssel (1977),
164-171.
- 134 Zetterman,R.K., Sorrell,M.F.: Immunologic Aspects of Alcoholic Liver
Disease.
Gastroenterol. 81, (1981), 616-624.
- 135 Ziegler,H.: Epidemiologie des Alkoholismus.
In: Alkohol und Organschäden.
Herausgeber: Teschke,R., Lieber,C.S.
Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden- Köln.New York,
(1981), 11-18.

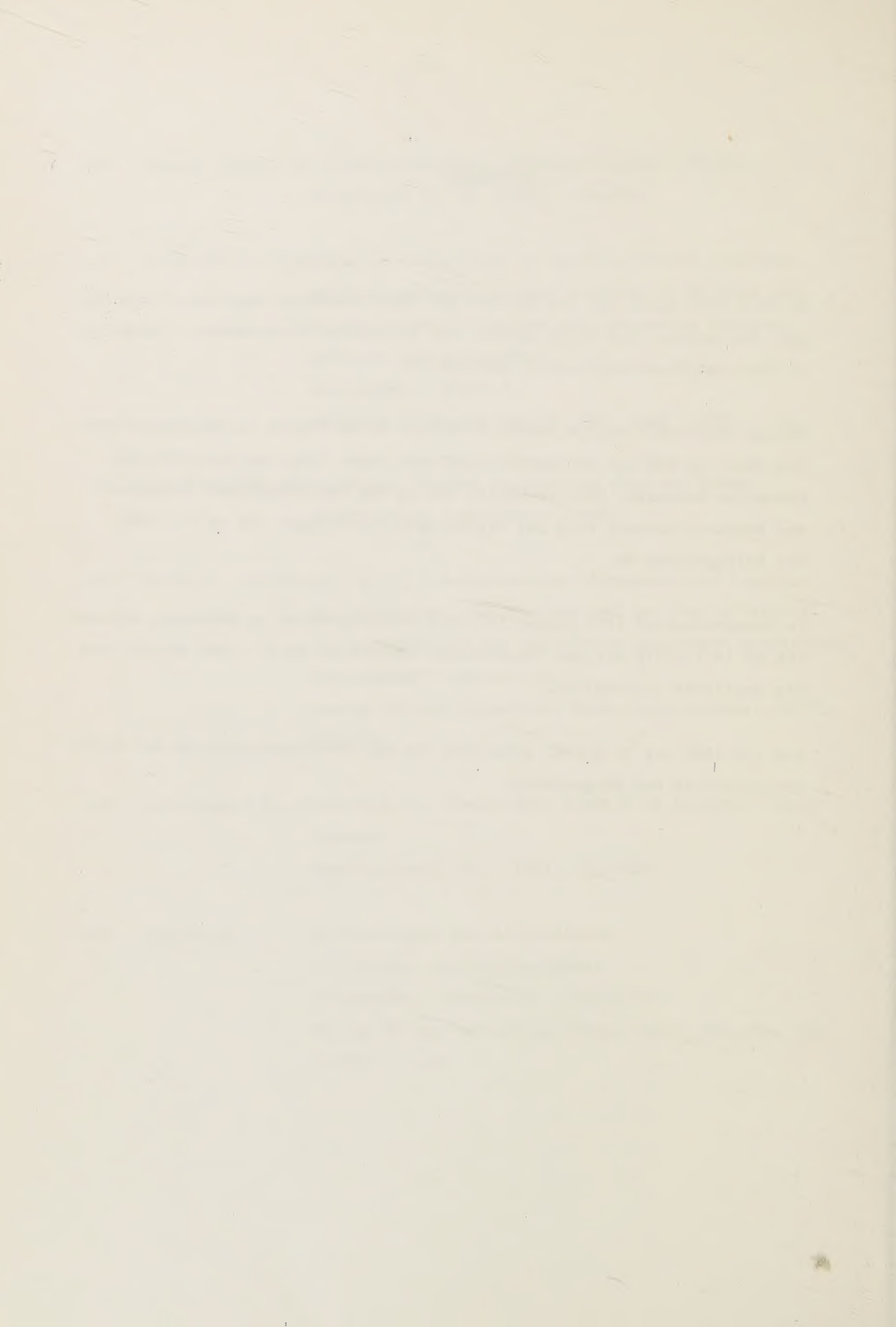
LEBENS LAUF

Am 28.7.1953 wurde ich als Tochter der Bibliothekarin Hannelore Piechulek, geb. Oestermann, und ihres Gatten, des Apothekers Ernst-Günther Piechulek, in Tübingen/Baden-Württemberg geboren.

Wenige Jahre nach meiner Geburt siedelten meine Eltern von Hechingen nach Ulm über, wo ich die Grundschule und zwei Jahre lang das humanistische Gymnasium besuchte. Dann wechselte ich in das neusprachliche Gymnasium des Mädcheninternats Wald bei Sigmaringen. Dort legte ich am 7.7.1972 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1973 begann ich mein Medizinstudium in Würzburg, welches ich am 14.11.1979 mit dem Staatsexamen abschloss. Am 8.1.1980 erhielt ich die ärztliche Approbation.

Vom 1.3.1980 bis 31.8.1981 arbeitete ich als Assistenzärztin an der Stoffwechselklinik Bad Mergentheim.



**OFFSET
DRUCK**

Offset-Druck Zipperlen
Sonnenweg 17
7900 Ulm-Mähringen
Tel. (07 31) 5 49 84